

⑤1

Int. Cl. 2:

C 07 D 239-48

①9 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



DT 2435934 A1

①1

Offenlegungsschrift 24 35 934

②1

Aktenzeichen: P 24 35 934.0

②2

Anmeldetag: 25. 7. 74

④3

Offenlegungstag: 13. 2. 75

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1

27. 7. 73 Schweiz 10995-73

⑤4

Bezeichnung: Neue Benzylpyrimidine

⑦1

Anmelder: F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel (Schweiz)

⑦4

Vertreter: Werth, A. van der, Dr.-Ing.; Lederer, F., Dipl.-Chem. Dr.; Pat.-Anwälte, 2000 Hamburg u. 8000 München

⑦2

Erfinder: Kompis, Ivan, Dr., Oberwil; Rey-Bellet, Gerald, Dr., Basel; Zanetti, Guido, Dr., Füllinsdorf (Schweiz)

ORIGINAL INSPECTED

④ 1.75 509 807/1141

29/90

25. Juli 1974

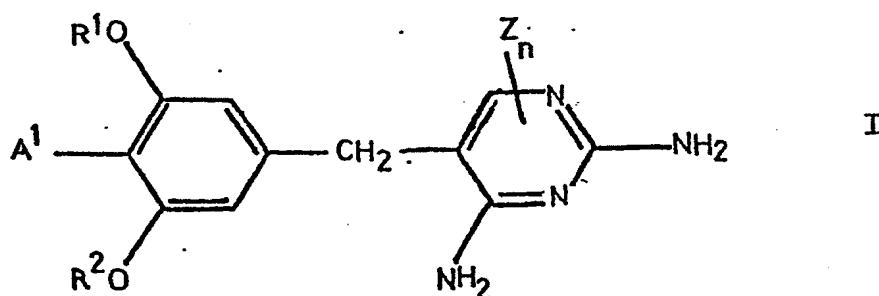
2435934

RAN 4440/131

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel/Schweiz

Neue Benzylpyrimidine

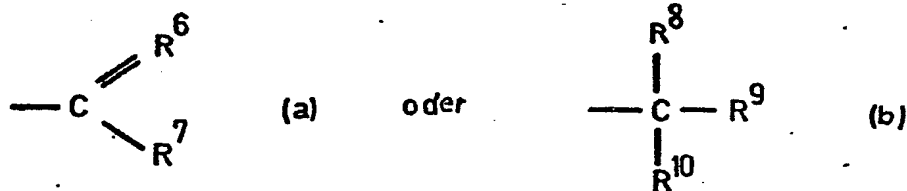
Die vorliegende Erfindung betrifft neue Benzylpyrimidine, und zwar 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidine der allgemeinen Formel



worin R^1 und R^2 Alkyl oder Alkenyl bedeuten,
Z ein an eines der Ringstickstoffatome gebun-
denes Sauerstoffatom darstellt, $n = 0$ oder
1 ist und A^1 Trifluormethyl oder eine der Gruppen

509807/1141

2435934



darstellt,
 worin R^6 Oxo und R^7 Wasserstoff, Alkyl, oder Alkoxy; oder R^6 Hydroxyimino und R^7 Alkyl; oder R^6 zusammen mit R^7 Nitrilo; R^8 und R^9 Wasserstoff oder Alkyl und R^{10} Hydroxy, Alkoxy, oder $-N(R^3, R^4)$; oder R^9 und R^{10} Alkoxy oder Alkylthio; oder R^9 zusammen mit R^{10} Alkylen-dioxy oder Alkylendithio; und R^3 und R^4 Wasserstoff, Alkyl oder Alkanoyl darstellen;
 und Säureadditionssalze solcher Verbindungen.

Der Ausdruck "Alkyl" im Sinne dieser Beschreibung bezeichnet geradkettige oder verzweigte gesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffgruppen mit höchstens 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Aethyl und Propyl. Der Ausdruck "Alkenyl" bezieht sich auf geradkettige oder verzweigte, olefinisch ungesättigte Kohlenwasserstoffreste mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, wie Allyl.

Der Ausdruck "Alkanoyl" bezieht sich auf geradkettige oder verzweigte Alkancarbonsäurereste mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, wie Formyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Alkylendioxy" bzw. "Alkylendithio" bezieht sich auf Gruppen mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen.

Die Gruppe (a) umfasst insbesondere die Reste Cyano, Alkoxycarbonyl, N-Hydroxyiminoalkyl, Formyl und Alkylcarbonyl.

509807/1141

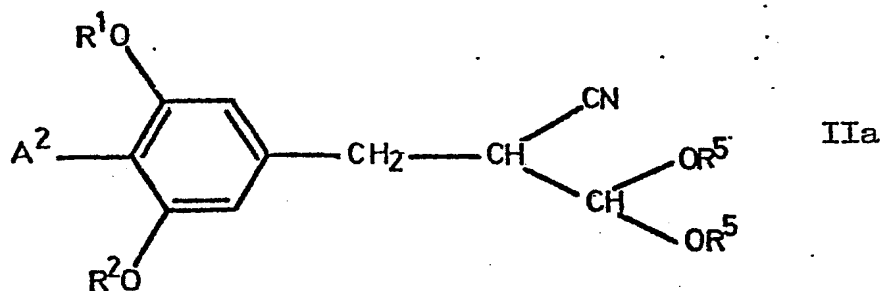
2435934

Die Gruppe (b) umfasst insbesondere die Reste Alkyl-dialkoxymethyl, Alkyl-alkylendioxymethyl, Alkyl-dialkylthiomethyl, Alkyl-alkylendithiomethyl, gegebenenfalls C-mono- oder -dialkyliertes Hydroxymethyl, gegebenenfalls C-mono- oder -dialkyliertes Alkoxymethyl, gegebenenfalls C-mono- oder -dialkyliertes Aminomethyl, gegebenenfalls C-mono- oder -dialkyliertes Alkylaminomethyl, gegebenenfalls C-mono- oder -dialkyliertes Dialkylaminomethyl.

Eine im Rahmen der vorliegenden Erfindung besonders bevorzugte Untergruppe von Verbindungen der Formel I sind diejenigen in denen R^1 und R^2 Alkyl, insbesondere Methyl oder Aethyl darstellen. Weiterhin bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I in denen A^1 C-mono- oder di-alkyliertes Hydroxymethyl; oder gegebenenfalls C-mono- oder -di-alkyliertes Alkoxymethyl; oder Alkylcarbonyl darstellt.

Die Benzylpyrimidine der Formel I und ihre Salze können erfindungsgemäss dadurch erhalten werden, dass man

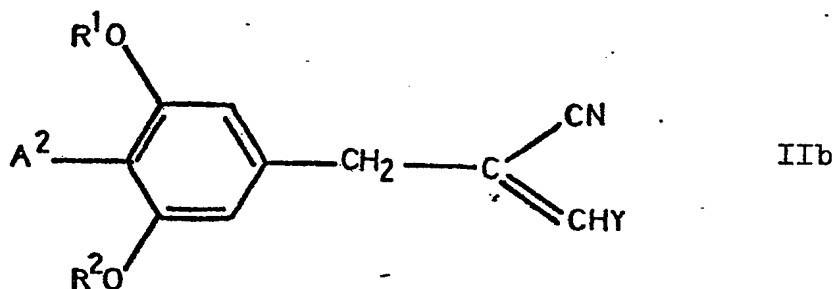
a) eine Verbindung der Formeln



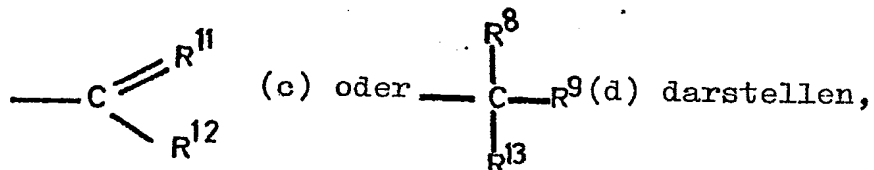
509807/1141

2435934

oder

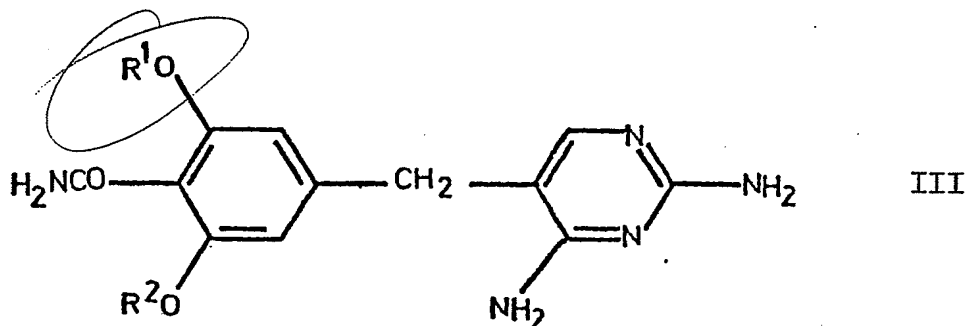


in welchen Formeln R^5 Alkyl; Y eine Abgangsgruppe und A^2 Trifluormethyl oder eine Gruppe



worin R^{11} Oxo und R^{12} Alkoxy; oder R^{11} zusammen mit R^{12} Nitrilo; R^{13} Hydroxy, Alkoxy oder $-N(R^3, R^4)$; oder R^9 zusammen mit R^{13} Alkylendioxy oder Alkylendithio darstellen und R^1, R^2, R^3, R^4, R^8 und R^9 die obige Bedeutung besitzen, mit Guanidin umgesetzt, oder dass man

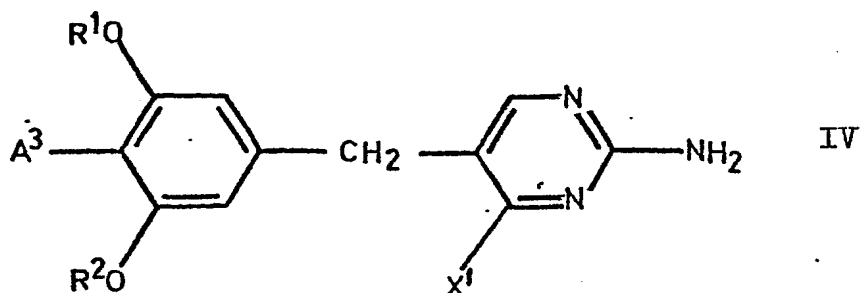
b) eine Verbindung der Formel



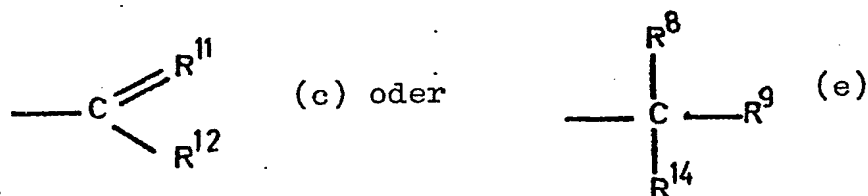
worin R^1 und R^2 die obige Bedeutung besitzen, zum Nitril dehydratisiert, oder dass man

509807/1141

c) eine Verbindung der Formel

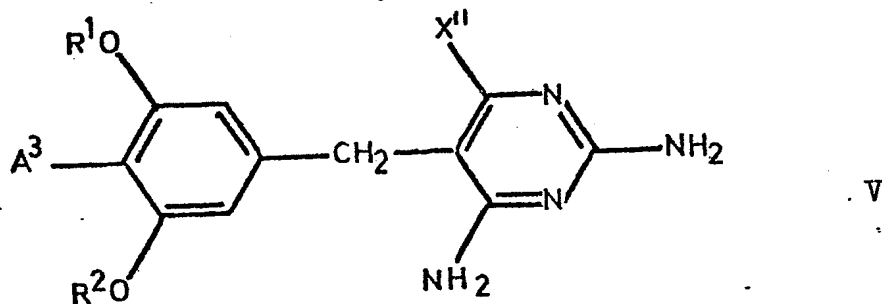


worin X¹ Chlor, Brom, Alkylthio oder Alkylsulfonyl und A³ Trifluormethyl oder eine der Gruppen



darstellt, worin R¹¹ Oxo und R¹² Alkoxy; oder R¹¹ zusammen mit R¹² Nitrilo; und R¹⁴ Alkoxy oder -N(R³, R⁴); oder R⁹ zusammen mit R¹⁴ Alkylendioxy darstellen, und R¹, R², R³, R⁴, R⁸ und R⁹ die obige Bedeutung besitzen, mit Ammoniak umgesetzt, oder dass man

d) den Substituenten X¹ in einer Verbindung der Formel



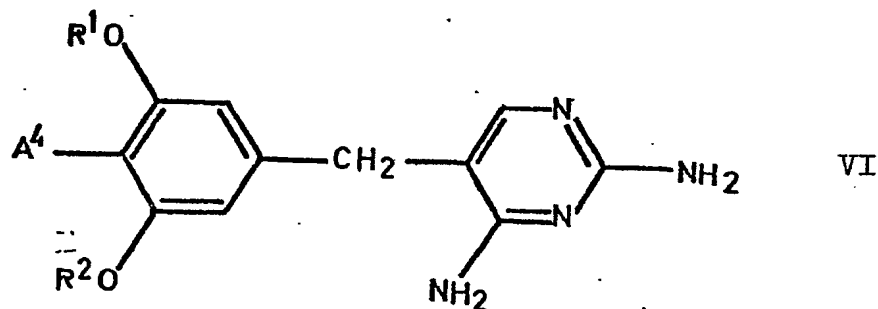
worin R¹, R² und A³ die obige Bedeutung besitzen, und X¹ Chlor, Brom oder Hydroxy darstellt,

509807/1141

2435934

durch ein Wasserstoffatom ersetzt, oder dass man

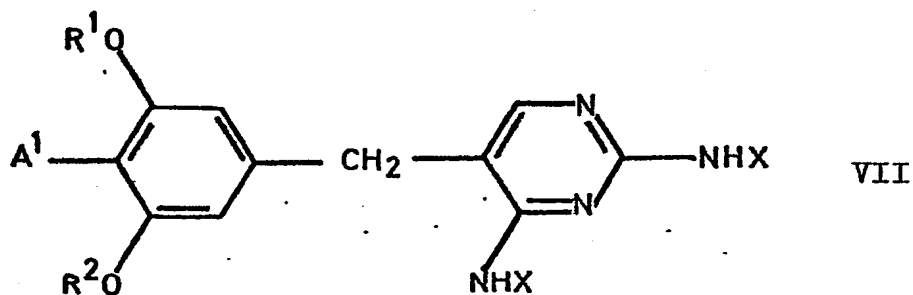
e) in einer Verbindung der Formel



worin A^4 die Gruppen $-\text{CO}-\overset{\text{R}^8}{\underset{\text{R}^8}{\text{CH}}}-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\overset{\text{R}^8}{\underset{\text{R}^8}{\text{CH}}}-\text{SO}_2-$ Phenyl oder $-\text{CO}-\overset{\text{R}^8}{\underset{\text{R}^8}{\text{CH}}}-\text{SO}-\text{CH}_3$ darstellt, und R^1 , R^2 und R^8 die obige Bedeutung besitzen, die Gruppe A^4 reduktiv zur Acetophenongruppierung spaltet, oder dass man

f) eine Verbindung der Formel I, in der $n = 0$ ist, der N-Oxidation unterwirft, oder dass man

g) die Aminoschutzgruppen in einer Verbindung der Formel

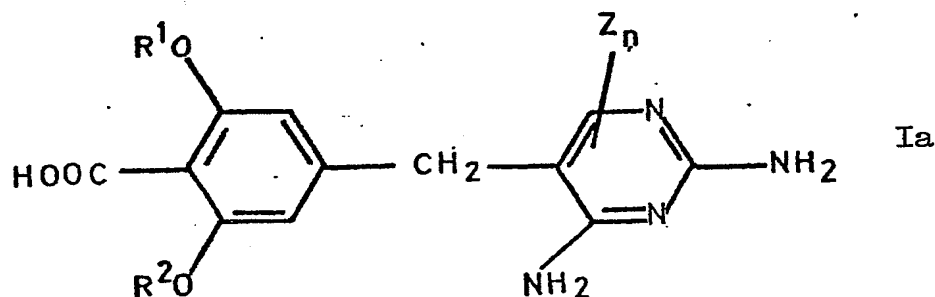


worin X H oder eine Aminoschutzgruppe darstellt und mindestens ein X eine Schutzgruppe darstellt, und R^1 ,

509807/1141

R^2 und A^1 die obige Bedeutung haben,
hydrolytisch oder hydrogenolytisch abspaltet, oder dass man

h) in einer Verbindung der Formel



worin R^1 , R^2 , Z und n die obige Bedeutung
haben,

die Carboxylgruppe verestert oder zur Aldehydgruppe redu-
ziert; oder dass man

i) in einer Verbindung der Formel I, in der A^1 eine
Alkylcarbonylgruppe darstellt und R^1 , R^2 , Z und n die an-
gegebene Bedeutung besitzen, die Carbonylgruppe mit Hydroxyl-
amin zur Hydroximinogruppe kondensiert; oder reaktiv aminierte;
oder zum Alkohol reduziert; oder ketalisiert oder thioketali-
siert; oder mit einer Grignardverbindung zu einem homologen
Alkohol umgesetzt; oder dass man

j) in einer Verbindung der Formel I, in der A^1 eine
Alkoxy-carbonylgruppe darstellt und R^1 , R^2 , Z und n die an-
gegebene Bedeutung besitzen, die Alkoxy-carbonylgruppe mit
einer Grignardverbindung zum Keton oder zum sekundären oder
tertiären Alkohol umgesetzt; oder zum Alkohol reduziert;
oder dass man

k) in einer Verbindung der Formel I eine im Substituenten
 A^1 enthaltene Alkoholfunktion alkyliert oder zur Carbonylgruppe

509807/1141

2435934

oxydiert; oder dass man

l) in einer Verbindung der Formel I eine Nitrilgruppe A^1 zur Aminogruppe oder zur Aldehydgruppe reduziert; oder dass man

m) in einer Verbindung der Formel I eine im Substituentem A^1 enthaltene Ketal- oder Thioketalgruppe spaltet; oder dass man

n) in einer Verbindung der Formel I in der A^1 eine Gruppe $-CH_2-NR^8-COR^5$ darstellt, den Acylrest abhydrolysiert,

und gegebenenfalls eine erhaltene Base in ein Säureadditionssalz überführt.

Gemäss Variante (a) des erfindungsgemässen Verfahrens wird eine Verbindung der Formel IIa oder IIb mit Guanidin kondensiert. In der Verbindung der Formel IIb stellt das Symbol Y eine Abgangsgruppe dar. Repräsentative Beispiele für solche Abgangsgruppen sind Aetherrreste, z.B. Alkoxygruppen, wie Methoxy, Aethoxy, Propoxy etc., Thioätherreste wie Alkylthiogruppen, oder aliphatische, aromatische oder heterocyclischen Aminogruppen wie Alkylamino, Benzylamino, Arylamino (z.B. gegebenenfalls substituiertes Anilino, oder Naphthylamino), Dialkylamino, Pyrrolidino, Piperidino, Piperazino, Morpholino. Speziell bevorzugt ist Anilino, dessen Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach halogen-, alkyl- oder alkoxy-substituiert sein kann.

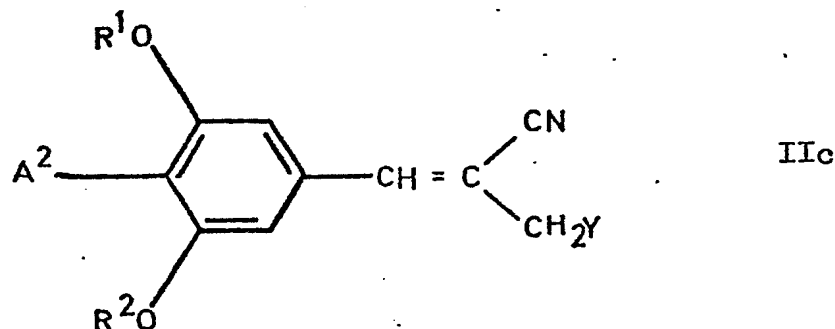
Die Reaktion der Verbindung IIa bzw. IIb mit Guanidin kann nach an sich bekannten Methoden durchgeführt werden (siehe z.B. die belgischen Patentschriften No. 594 131, 671 982 und 746 846), z.B. in einem Lösungsmittel wie einem

509807/1141

2435934

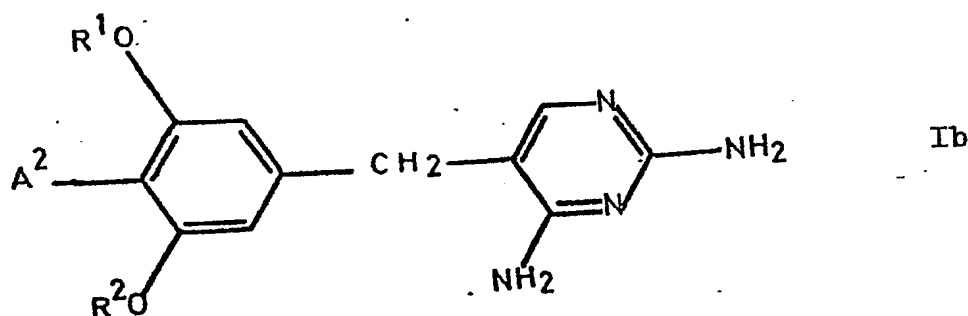
Alkanol, z.B. Methanol, Aethanol, oder in Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, N-Methylpyrazolon, bei ungefähr 25° bis 200°, vorzugsweise 50° bis 170°C.

Die Verbindung der Formel IIb kann sich unter diesen Reaktionsbedingungen aus der tautomeren Verbindung



worin R^1 , R^2 , A^2 und Y obige Bedeutung haben, in situ bilden.

Die gemäss der Variante (a) erhältlichen Verbindungen können durch die Formel



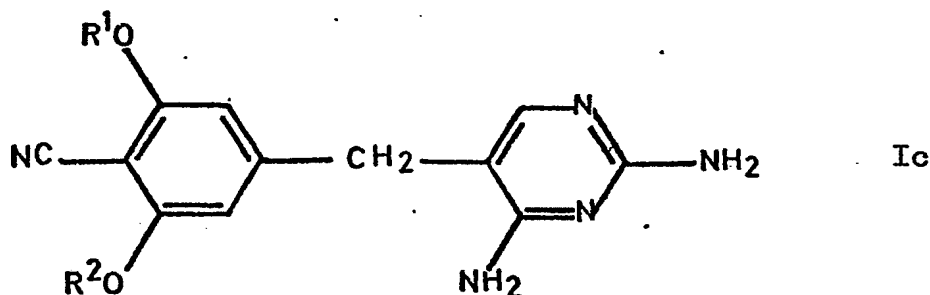
worin R^1 , R^2 und A^2 die obige Bedeutung haben, umschrieben werden.

Die Dehydratisierung eines Säureamids der Formel III (Variante b) kann durch Behandlung mit wasserabspaltenden Mitteln, wie $POCl_3$, $SOCl_2$, P_2O_5 oder Polyphosphorsäure erreicht werden. Als Lösungsmittel kommen inerte organische Lösungsmittel, z.B. Pyridin in Betracht, doch kann das Dehydratisierungsmittel auch selbst als Lösungsmittel dienen.

509807/1141

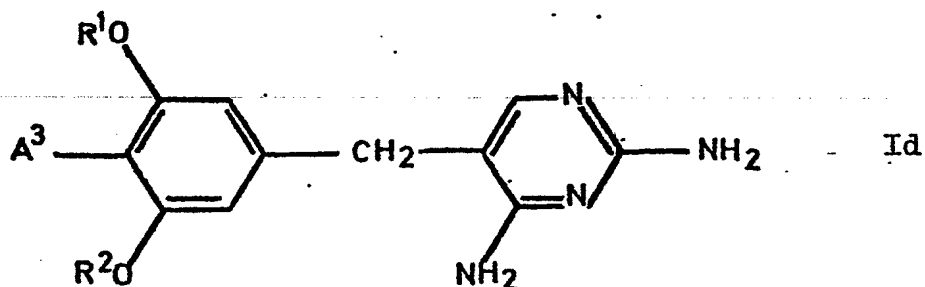
2435934

Die Variante (b) führt somit zu Verbindungen der Formel



Gemäss Verfahrensvariante (c) wird eine Verbindung der Formel IV mit Ammoniak umgesetzt, wobei der Substituent X' im Pyrimidinrest des Moleküls durch eine Aminogruppe ersetzt wird. Die Umsetzung erfolgt zweckmässigerweise in alkanolischer, insbesondere methanolischer Lösung, z.B. wird als Reaktionspartner methanolisches Ammoniak verwendet. Die Reaktionstemperatur liegt zweckmässigerweise zwischen etwa 80° und 200°C, insbesondere zwischen etwa 100° und 150°C. Da diese Temperaturen über dem Siedepunkt des Methanols liegen, wird die Reaktion dann in einem geschlossenen System, beispielsweise in einem Autoklaven durchgeführt.

Man erhält so Verbindungen der Formel



worin A³, R¹ und R² die obige Bedeutung haben.

Der Austausch von Brom oder Chlor in der Verbindung V

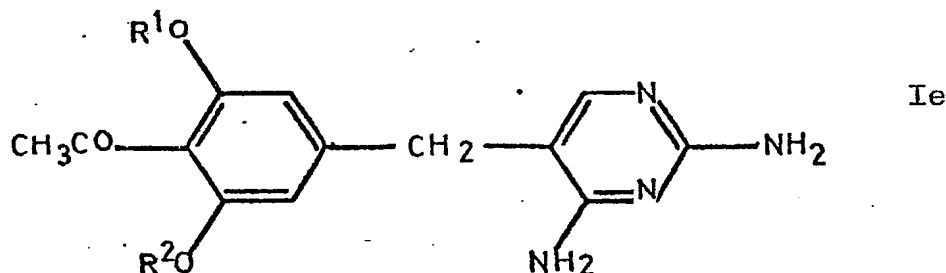
509807/1141

2435934

durch ein Wasserstoffatom (Verfahrensvariante (d)) kann durch Behandlung mit Reduktionsmitteln wie Jodwasserstoff oder katalytisch erregtem Wasserstoff, z.B. Pd in Alkohol; oder mit Zn/Eisessig erfolgen. Falls X" = Hydroxy ist, setzt man zunächst mit BrCN in Gegenwart von Triäthylamin um und hydriert das Reaktionsprodukt in Gegenwart von Pd/C. Dabei werden Verbindungen der obigen Formel Id erhalten.

Die Spaltung der Sulfonyl- oder Sulfoxidgruppe in einer Verbindung der Formel VI kann durch Behandlung mit Al-Amalgam in Tetrahydrofuran/Wasser, gegebenenfalls unter Erwärmen oder mittels Zink/Essigsäure erreicht werden.

Die Variante (e) führt somit zu Verbindungen der Formel



Die N-Oxydation (Variante f) kann nach an sich bekannten Methoden unter Verwendung üblicher N-Oxydationsmittel durchgeführt werden. Besonders bevorzugt sind Perbenzoesäuren, und ganz speziell m-Chlor-perbenzoesäure.

Die N-Oxydation kann z.B. in inerten Lösungsmitteln, wie chlorierten Kohlenwasserstoffen, z.B. Chloroform, Methylenchlorid, oder in Alkoholen, wie Methanol oder Aethanol, oder in Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Wasser oder auch in Dioxan durchgeführt werden.

Die Reaktionstemperatur liegt zweckmässig in einem Bereich zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, zweckmässig zwischen ungefähr 10 und ungefähr 60°C. Bevorzugt ist der Bereich von ungefähr 10 bis ungefähr

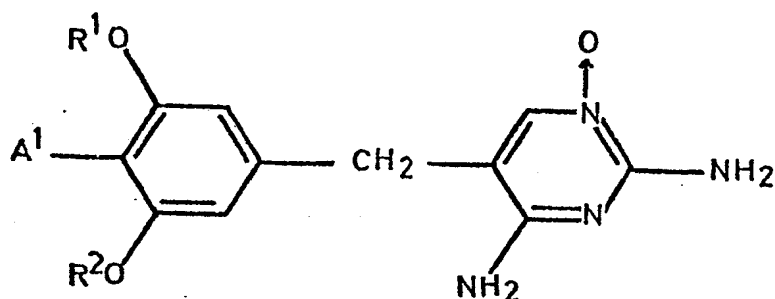
509807/1141

2435934

20°C.

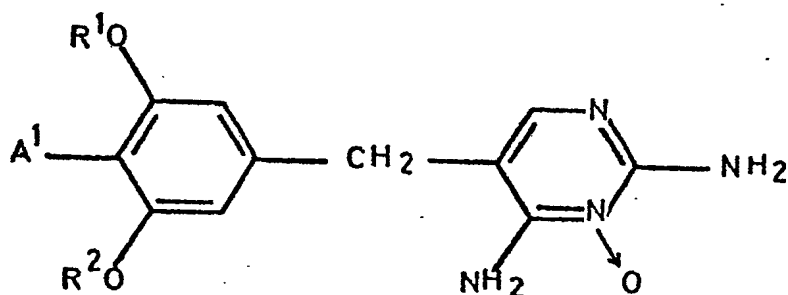
Die erhaltenen N-Oxyde können aus dem Reaktionsgemisch auf übliche Art isoliert werden. Bei Verwendung von m-Chlor-perbenzoesäure oder Perbenzoesäure als N-Oxydationsmittel hat es sich als zweckmässig erwiesen, die Reaktionslösung mit einer schwach alkalischen wässrigen Lösung (z.B. mit wässriger Natriumbicarbonatlösung) auszuschütteln und den erhaltenen wässrigen Extrakt zunächst zwecks Ausfällung der überschüssigen Säure sauer zu stellen und nach Abfiltrieren der letzteren das Filtrat neutral oder schwach basisch zu stellen.

Die N-Oxydation führt in der Regel zu Gemischen von N_1 - und N_3 -Oxyden der Formeln



If - 1

bzw.



If - 2

Die Trennung und Reinigung dieser isomeren Reaktionsprodukte kann durch Chromatographie, z.B. Säulenchromatographie,

509807/1141

2435934

und/oder Umkristallisation, vorzugsweise aus polaren Lösungsmitteln, wie Alkoholen, Wasser etc. bewerkstelligt werden.

In der Verbindung der Formel VII, welche in der Variante (g) als Ausgangsmaterial verwendet wird, stellt das Symbol X eine Aminoschutzgruppe dar; die durch Hydrolyse oder Hydrogenolyse in eine freie Aminogruppe übergeführt werden kann. Repräsentative Beispiele für die ersterer Kategorie von Schutzgruppen sind Acylgruppen, beispielsweise Alkanoylgruppen, wie Formyl, Acetyl, Propionyl, etc., oder Aroylgruppen, wie Benzoyl, oder tert. Butyloxycarbonyl. Eine Gruppe, welche durch Hydrogenolyse in eine freie Aminogruppe übergeführt werden kann, ist beispielsweise die Carbobenzoxygruppe. Die bevorzugten Aminoschutzgruppen sind Acylgruppen, insbesondere die Acetylgruppe.

Die Hydrogenolyse einer Aminoschutzgruppe X kann beispielsweise katalytisch, z.B. mittels Palladium auf Kohle und in einem Lösungsmittel z.B. einem Alkohol wie Methanol bei 10-50° vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

Die Hydrolyse einer Verbindung VII kann alkalisch, z.B. mit wässriger oder wässrigalkoholischer (methanolischer) Alkali; oder sauer, z.B. mit wässrigen oder wässrigalkoholischen Mineralsäuren (z.B. Salzsäure) durchgeführt werden.

Die Veresterung der Carboxylgruppe in einer Verbindung der Formel Ia kann in an sich bekannter Weise durch Umsetzung eines reaktiven Säurederivats mit einem Alkanol in Gegenwart eines Kondensationsmittels, z.B. einem Alkalialkoxid, oder einer starken Säure, wie HCl bewerkstelligt werden. Die Reduktion der Carboxylgruppe zur Aldehydgruppe kann z.B. mit einem komplexen Metallhydrid über das Säurechlorid erfolgen (Verfahrensvariante h).

509807/1141

2435934

Die Reduktion einer Carbonylgruppe gemäss Variante i) kann mittels komplexer Metallhydride, wie NaBH_4 in wässrigem Alkanol erfolgen. Die reduktive Aminierung kann mit einem Amin und Raney-Nickel in einem inerten Lösungsmittel, z.B. Aethanol, durchgeführt werden.

Die Reduktion einer Alkoxy-carbonylgruppe zur Hydroxymethylgruppe gemäss Variante j) kann mit Diisobutylaluminiumhydrid in Dioxan ausgeführt werden.

Die Oxydation einer Alkoholgruppe gemäss Variante k) kann z.B. mit Oxydationsmitteln wie CrO_3 in Pyridin erfolgen. Die Reduktion einer Nitrilgruppe gemäss Variante l) kann mittels komplexen Metallhydride wie LiAlH_4 in Aether (zur Herstellung von Verbindungen der Formel I mit $\text{A}^1 = -\text{CH}_2\text{NH}_2$) oder mittels Diisobutylaluminiumhydrid in Dioxan (zur Herstellung von Verbindungen der Formel I mit $\text{A}^1 = -\text{CHO}$) erfolgen.

Die (Thio)Ketalspaltung gemäss Variante m) kann mit wässrigen Säuren, gegebenenfalls unter Erwärmen, bewerkstelligt werden, die Thioketalspaltung wird vorzugsweise mittels Hg^{2+} ausgeführt.

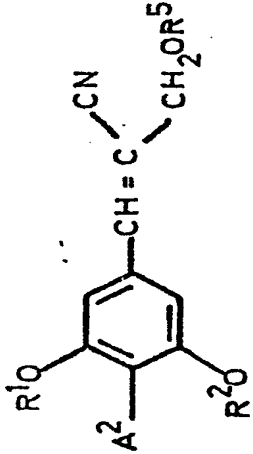
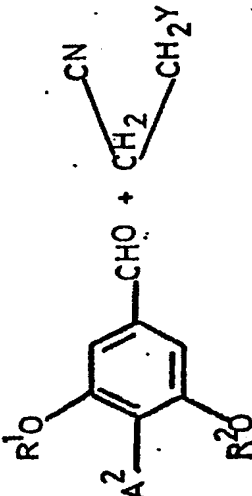
Die in den Verfahrensvarianten a) bis e) verwendeten Ausgangsstoffe können, soweit sie nicht bekannt oder im folgenden beschrieben sind, in Analogie zu den in den Beispielen beschriebenen Verfahren beziehungsweise gemäss den nachstehend angegebenen Methoden hergestellt werden.

Für die Hydrolyse gemäss Variante n) kommen vorzugsweise wässrig und wässrig-alkoholische Mineralsäuren in Betracht.

509807/1141

2435934

Tabelle

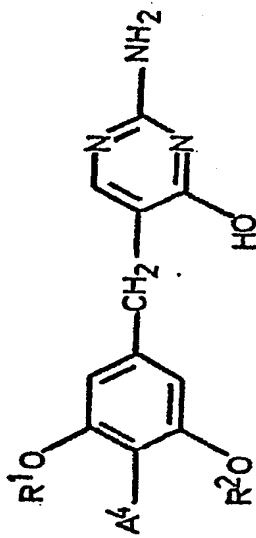
<u>Ausgangs-</u> <u>material</u>	<u>hergestellt</u> <u>aus</u>	<u>Reaktion</u>	<u>Literatur</u>
IIb		Alkanol und Alkali-metallalkoxid	Belgische Patent-schrift No. 671 982
IIa		Alkohol-addition	Belgische Patent-schriften No. 594 131, 746 846
IIb IIc		Kondensation in stark alkalischem Milieu	

509807/1141

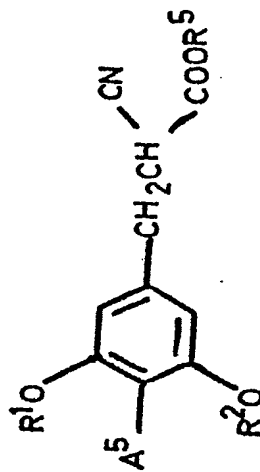
2435934

Halogenierung
Belgische Patent-
schrift
No. 565 002

- 1) Kondensation
mit Guanidin in
alkalischem Milieu
- 2) Austausch des Hydroxyls
gegen Br oder Cl mit
Phosphor(oxy)halogeniden



IV



V

509807/1141

2435934

Für die Herstellung von Säureadditionssalzen, insbesondere von in pharmazeutischen Präparaten brauchbaren Salzen, kommen die üblicherweise für diesen Zweck verwendeten anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, etc. oder organischen Säuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure etc. in Betracht.

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sind antibakteriell wirksam. Sie hemmen die bakterielle Dihydrofolat-Reduktase und potenzieren die antibakterielle Wirkung von Sulfonamiden, wie z.B. Sulfisoxazol, Sulfadimethoxin, Sulfamethoxazol, 4-Sulfanilamido-5,6-dimethoxy-pyrimidin, 2-Sulfanilamido-4,5-dimethyl-pyrimidin oder Sulfachinoxalin, Sulfadiazin, Sulfamonomethoxin, Isosulfisoxazol und anderen Inhibitoren für Enzyme, die an der Folsäurebiosynthese beteiligt sind, wie z.B. Pteridinderivate.

Für solche Kombinationen einer oder mehrerer der erfindungsgemässen Verbindungen I mit Sulfonamiden kommt in der Humanmedizin orale, rectale und parenterale Applikation in Frage. Das Verhältnis von Verbindung I zu Sulfonamid kann innerhalb eines weiten Bereiches variieren; es beträgt z.B. zwischen 1:40 (Gewichtsteile) und 5:1 (Gewichtsteile); bevorzugte Verhältnisse sind 1:1 bis 1:5.

So kann z.B. eine Tablette 80 mg einer erfindungsgemässen Verbindung I und 400 mg Sulfamethoxazol, eine Kindertablette 20 mg einer erfindungsgemässen Verbindung I und 100 mg Sulfamethoxazol; Sirup (pro 5 ml) 40 mg Verbindung I und 200 mg Sulfamethoxazol enthalten.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung. DMSO wird als Abkürzung für Dimethylsulfoxid; THF für Tetrahydrofuran verwendet.

509807/1141

2435934

Beispiel 1

In einem 2 l-Kolben mit Magnetührung und Rückflusskühler wurden unter Feuchtigkeitsausschluss 8 g Na-Metall in 200 ml abs. Methanol gelöst.

Zu dieser Lösung wurden 24,7 g Guanidin.HCl zugegeben und die Suspension bei Raumtemperatur 30 Minuten gerührt. Das Natriumchlorid wurde abgenutscht und mit ca. 10 ml kaltem abs. Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde mit 46 g 4-(3-Anilino-2-cyanoallyl)-2,6-dimethoxybenzoesäuremethylester und 1000 ml Isopropanol versetzt und die Suspension unter Rühren 50 Stunden am Rückfluss erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, abgekühlt und die ausgefallenen Kristalle abgenutscht.

Nach Kristallisation aus ca. 4 l Methanol unter Zugabe von ca. 1 g Kohle wurde α -(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluylsäuremethylester vom Smp. 250-251° erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde folgendermassen hergestellt:

Eine Mischung von 271 g 2,6-Dimethoxyterephthalsäure-1-mono-methylester, 1,2 l abs. Benzol, 100 ml Thionylchlorid und 30 ml Dimethylformamid wurde unter Feuchtigkeitsausschluss 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand 2-mal in ca. 100 ml abs. Benzol gelöst und das Lösungsmittel wieder im Vakuum entfernt. Der Rückstand ergab nach Umkristallisieren aus 7 l heissem n-Heptan 260 g Säurechlorid vom Smp. 100-101°C. Nach Einengen der Mutterlaugen wurden weitere 20 g Säurechlorid (Smp. 90-95°) erhalten.

40 g Säurechlorid wurden in 400 ml über Natrium getrocknetem Xylol gelöst. Unter Begasung mit N₂ wurden 4 g

509807/1141

2435934

5% Pd/BaSO₄ und 0,4 ml Chinolin-Schwefel-Regulator zugegeben, die Suspension weitere 10 Minuten mit N₂ ausgeblasen und danach wurde unter Rühren bei 110° Wasserstoff durchgeleitet. Der Verlauf der Reaktion wurde durch Titrieren des entstandenen HCl verfolgt. Nach ca. 2 Stunden (90% der theoretischen Menge HCl freigesetzt) wurde die Reaktion abgebrochen, die Suspension unter N₂ abgekühlt und der Katalysator abgenutscht. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene eingengt, der Rückstand in 150 ml Benzol aufgenommen und mit 500 ml ca. 37% Natriumbisulfit-Lösung 2 Stunden geschüttelt. Die Benzol-Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit 100 ml Benzol gewaschen.

Die zurückgebliebene wässrige Lösung wurde auf 5° abgekühlt und anschliessend mit ca. 20% NaOH-Lösung auf ca. pH 10 gestellt. Der ausgefallene Aldehyd (und anorganische Salze) wurde abgenutscht. Das feste Material wurde in 400 ml Benzol und 700 ml Wasser aufgenommen, die Benzol-Lösung abgetrennt und die wässrige Phase 2-mal mit je 100 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzol-Auszüge wurden mit 2 x 50 ml Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft; 2,6-Dimethoxy-4-formyl-benzoesäuremethylester, Smp. 113-114°.

Aus einer Lösung von 0,9 g Natrium-Metall in 15 ml abs. MeOH wurde das Lösungsmittel unter N₂ und Feuchtigkeitsausschluss abgedampft. Das zurückgebliebene Natriummethylat wurde in einer Lösung von 25,2 g β-Morpholinopropionitril in 28 ml über Molekularsieb getrocknetem Dimethylsulfoxid suspendiert und auf 70° erwärmt. Bei dieser Temperatur wurde eine Lösung von 30 g 2,6-Dimethoxy-4-formyl-benzoesäuremethylester in 45 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid innerhalb von 30 Minuten zugetropft und anschliessend 30 Minuten bei 75° weitergerührt. Nach dieser Zeit konnte praktisch kein Aldehyd mehr nachgewiesen werden. Die Lösung wurde auf +5° abgekühlt und tropfen-

509807/1141

2435934

weise mit ca. 30-40 ml Wasser versetzt, angeimpft und ca. 3 Stunden weitergerührt. Das kristalline Produkt wurde abgenutscht, mit ca. 15 ml auf 0° abgekühltem Methanol gewaschen und aus Methanol umkristallisiert.

Der 4-(2-Cyano-3-morpholinoallyl)-2,6-dimethoxybenzoesäuremethylester hat einen Smp. von 137-138°.

8,6 g Anilin wurden unter Kühlung mit 7,6 ml konz. HCl versetzt. Anschliessend wurden 32 g 4-(2-Cyano-3-morpholinoallyl)-2,6-dimethoxybenzoesäuremethylester und 100 ml Isopropanol zugegeben. Die Suspension wurde 30 Minuten unter Rühren am Rückfluss erwärmt. Etwa 1/3 bis die Hälfte des Lösungsmittels wurde abgedampft, 20 ml Wasser zugegeben, das kristalline Produkt abgenutscht, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und getrocknet. Umkristallisation aus Methanol lieferte 4-(3-Anilino-2-cyanoallyl)-2,6-dimethoxybenzoesäuremethylester vom Smp. 193-194°.

Beispiel 2

Eine Lösung von 30 mg Na-Metall in 3 ml abs. Methanol wurde mit 0,12 g Guanidin.HCl versetzt und die Suspension 15 Minuten gerührt. Danach wurden 0,29 g 4-(3,3-Dimethoxy-2-cyanopropyl)-2,6-dimethoxybenzoesäuremethylester zugegeben und die Mischung 18 Stunden am Rückfluss erwärmt. Dann wurde das Methanol im Vakuum abgedampft, und die basischen Produkte in 1N Essigsäure gelöst. Die Lösung wurde filtriert, unter Kühlung mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt, der α -(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluylsäuremethylester abgenutscht und aus Methanol umkristallisiert. Smp. 247-248°.

Das Ausgangsmaterial wurde folgendermassen hergestellt:

Zu einer auf 5° abgekühlten Lösung von 3,45 g Natrium-

509807/1141

2435934

Metall in 47 ml abs. Methanol wurden unter Stickstoff 11,2 g 2,6-Dimethoxy-4-formylbenzoesäuremethylester zugegeben. Unter starkem Rühren wurde dann eine Lösung von 6,6 ml Acrylnitril (0,1 M) in 3 ml Methanol zugetropft (in ca. 20 Minuten), so dass die Temperatur nicht über 20° stieg. Das Reaktionsgemisch wurde 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in 200 ml Wasser und 200 ml Aether aufgenommen. Die Wasserphase wurde mehrmals mit Aether extrahiert. Die Aether-Auszüge wurden getrocknet und eingeengt (10 g). Säulenchromatographie (400 g Kieselgel; Elutionsmittel; Aether) lieferte 4-(3,3-Dimethoxy-2-cyanopropyl)-2,6-dimethoxybenzoesäuremethylester. Smp. 90-92° (aus Methanol).

Beispiel 3

Zu einer Lösung von 0,7 g Natrium-Metall in 9 ml abs. Methanol wurden unter N₂ 5,4 g Guanidincarbonat zugegeben. Die Suspension wurde 30 Minuten bei 80° gerührt und nach Abkühlung auf Raumtemperatur mit einer Lösung von 3,5 g 4-(2-Cyano-3-morpholinoallyl)-2,6-dimethoxybenzoesäuremethylester in 12 ml DMSO versetzt.

Die Mischung wurde 3 Stunden bei 145° und 2 Stunden bei 175° unter N₂ gerührt. Nach dieser Zeit wurde das Gemisch abgekühlt und auf wenig Eis gegossen, filtriert (Na₂CO₃) und das Filtrat im Hochvakuum (Temperatur < 60°C) zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde unter Erwärmen in Aethanol suspendiert und abgenutscht: α-(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluylsäure-Natriumsalz, Smp. > 300°.

Beispiel 4

Eine Suspension von 12,7 g α-(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-tolylbenzoesäuremethylester in einer Lösung von 1,7 g NaOH in 80 ml Wasser und 20 ml Aethanol wurde unter

509807/1141

2435934

Rühren am Rückfluss 16 Stunden erwärmt. Die entstandene Lösung wurde warm filtriert und mit ca. 40 ml 1N HCl auf pH 6 gestellt. Die Suspension wurde mit 300 ml Wasser verdünnt und filtriert: α -(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluylsäure, Smp. 264-267°C (aus Methanol/Wasser).

Beispiel 5

Zu einer Lösung von 20 mg Natrium-Metall in 200 ml abs. Isopropanol wurden 1,2 g α -(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluybenzoesäuremethylester gegeben.

Die Suspension wurde im Druckrohr 72 Stunden auf 150° (5 Atm.) erwärmt. Die Lösung wurde abgekühlt und eingedampft. Die zurückgebliebene Substanz wurde in wenig Wasser suspendiert, abgesaugt und aus Isopropanol umkristallisiert: α -(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluylsäureisopropylester, Smp. 209-213°.

Beispiel 6

Eine Lösung von 0,4 g Natrium-Metall (17,4 mM) in 20 ml abs. Isopropanol wurde zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in 10 ml Dimethylsulfoxid gelöst. 2 g α -(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluylsäuremethylester wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch unter Stickstoff und Feuchtigkeitsausschluss 24 Stunden gerührt. Nach Zugabe von 30 ml Wasser wurde der ausgefallene α -(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluylsäureisopropylester abgesaugt und aus Isopropanol umkristallisiert.

Beispiel 7

In einer Lösung von 20 mg Natrium-Metall in 250 ml wasserfreiem Butanol-(1) wurden 1,6 g α -(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluylsäureisopropylester gegeben.

509807/1141

2435934

dinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluylsäuremethylester gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde unter Feuchtigkeitsausschluss 12 Stunden am Rückfluss gekocht und anschliessend heiss filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand aus Butanol-(1) umkristallisiert: α -(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluylsäurebutylester. Smp. 186-188°.

Beispiel 8

Zu einer Lösung von ca. 100 mg Natrium-Metall in 200 ml abs. Aethanol wurden 2,0 g α -(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluylsäuremethylester gegeben. Die Lösung wurde 48 Stunden am Rückfluss erwärmt und filtriert. Das Filtrat wurde auf 1/4 eingeeengt und abgekühlt. Der ausgefallene α -(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluylsäureaethylester wurde abgesaugt und aus Aethanol umkristallisiert; Smp. 201-202°.

Beispiel 9

Zu einer Lösung von 4,45 g α -(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluylsäuremethylester in 400 ml abs. Dioxan wurden bei 50°C unter Stickstoff und Feuchtigkeitsausschluss 135 ml ca. 15% Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Dioxan innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Die entstandene Suspension wurde 1 Stunde bei 50° gerührt. Nach Abkühlung auf 30°C wurde als Reaktionsgemisch mit einer Mischung von 25 ml Methanol, 5 ml Wasser und 50 ml Dioxan versetzt und bei 50° weitere 2 Stunden gerührt. Das feste Material wurde abgetrennt und verworfen. Das Filtrat wurde zur Trockene eingedampft. Der Rückstand lieferte nach Umkristallisation aus ca. 20 ml Methanol 4-[(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-methyl]-2,6-dimethoxybenzyl-alkohol vom Smp. 227-228°.

509807/1141

2435934

Beispiel 10

Eine Suspension von 3,18 g α -(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluylsäuremethylester in 50 ml Dioxan wurde unter Rühren mit 2,4 g 3-Chlorperbenzoesäure versetzt. Nach 5 Minuten (kein Oxidationsmittel mehr feststellbar) wurden weitere 1,2 g 3-Chlorperbenzoesäure zugegeben. Nach 30 Minuten wurde die braungefärbte Lösung (keine Peroxide; kein Oxidationsmittel) zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit 200 ml einer Mischung von Chloroform-Propanol-konz.-Ammoniak (80:20:2) versetzt. Das ausgefallene Ammonium-Salz der Chlorbenzoesäure (ca. 3,5 g) wurde abgetrennt, mit Chloroform gewaschen und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand (ca. 3,0 g) wurde mit obengenanntem System an 90 g Silicagel chromatographiert. Das rascher wandernde α -(2',4'-Diamino-5'-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluylsäuremethylester-3'-Oxid wurde aus Methanol umkristallisiert. Smp. 251-253°.

Das langsamer wandernde α -(2',4'-Diamino-5'-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluylsäuremethylester-1'-Oxid (Rf 0,1) wurde aus Methanol umkristallisiert. Smp. 258-259° (Zers.).

Beispiel 11

Eine Lösung von 735 mg Natrium in 100 ml absolutem Alkohol wurde mit 5,8 g Guanidin-carbonat und 4,2 g 4-(3-Anilino-2-cyanoallyl)-2,6-diäthoxybenzoesäureäthylester versetzt und 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Der Alkohol wurde im Vakuum abgedampft. Zum Rückstand wurden 50 ml Wasser gegeben und nach 3 Std. Rühren bei 25° wurde der α -(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-diäthoxy-p-toluyl-säureäthylester abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 197-199°.

509807/1141

2435934

Herstellung des Ausgangsmaterials:

Eine Mischung von 29,7 g 2,6-Dihydroxyterephthalsäure 228 g Kaliumcarbonat und 234 g Aethyljodid in 500 ml absolutem Dimethylformamid wurde unter Feuchtigkeitsausschluss 18 Std. bei 60° gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum bei 60° entfernt und der Rückstand mit 750 ml Wasser versetzt. Die entstandene Emulsion wurde mit 2 x 700 ml Essigester extrahiert. Die Essigesterphasen wurden mit 600 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Umkristallisieren des Rückstandes aus Cyclohexan ergab 2,6-Diäthoxyterephthalsäurediäthylester vom Smp. 104-105°.

Eine Lösung von 24,8 g 2,6-Diäthoxyterephthalsäurediäthylester in 700 ml Alkohol wurde bei 25° unter Rühren im Laufe von 3 Std. mit 84 ml 1N Natronlauge versetzt. Die Lösung wurde 70 Std. bei 25° gerührt und anschliessend im Vakuum bei 40° zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in 400 ml Wasser gelöst und die wässrige Lösung mit 300 ml Aether extrahiert. Die Aether-Phase wurde verworfen und die Wasser-Phase mit konz. Salzsäure angesäuert. Der ausgefallene 2,6-Diäthoxyterephthalsäure-1-monoäthylester wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Essigester-Cyclohexan umkristallisiert. Smp. 142-144°.

Eine Lösung von 20,9 g 2,6-Diäthoxyterephthalsäure-1-monoäthylester in 100 ml Thionylchlorid wurde unter Feuchtigkeitsausschluss 3 Std. unter Rückfluss gekocht und anschliessend im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in 300 ml siedendem Petroläther (tiefsiedend) suspendiert. Nach 2 Std. Stehen bei 25° wurde der 4-(Chlorformyl)-2,6-diäthoxybenzoesäureäthylester abgesaugt, mit Petroläther gewaschen und getrocknet. Smp. 73-74°.

Eine Mischung von 12 g 4-(Chlorformyl)-2,6-diäthoxy-

509807/1141

2435934

benzoesäureäthylester 1,4 g Pd-BaSO₄-Katalysator (5 %) und 0,2 ml Chinolin-Schwefel-Regulator wurde unter Stickstoff-Begasung und Rühren auf 120° erwärmt. Darauf wurde bei 120° Wasserstoff durch das Reaktionsgemisch geleitet, bis 90 % der theoretischen Menge Salzsäure freigesetzt waren. Die Reduktion wurde abgebrochen und die Suspension unter Stickstoff-Begasung auf 25° abgekühlt. Der Katalysator wurde abgetrennt und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft, wobei roher 2,6-Diäthoxy-4-formylbenzoesäureäthylester als farbloses Öl erhalten wurde. Eine Probe lieferte nach Umkristallisieren aus tiefsiedendem Petroläther reinen 2,6-Diäthoxy-4-formylbenzoesäureäthylester vom Smp. 45-46°.

Eine Lösung von 10,2 g 2,6-Diäthoxy-4-formylbenzoesäureäthylester, 8,4 g β-Morpholinopropionitril und 4,1 g Natriumäthylat in 40 ml absolutem Dimethylsulfoxid wurde 20 Std. bei 25° gerührt. Die Lösung wurde mit 600 ml Wasser versetzt und mit 2 x 500 ml Essigester extrahiert. Die Essigesterphasen wurden zweimal mit je 200 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 40 ml Alkohol gelöst. Nach 20 Std. Stehen bei 4° wurde der auskristallisierte 4-(2-Cyano-3-morpholinoallyl)-2,6-diäthoxybenzoesäureäthylester abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und getrocknet. Smp. 117-119°.

Eine Lösung von 3,7 g 4-(2-Cyano-3-morpholinoallyl)-2,6-diäthoxybenzoesäureäthylester 1,4 g Anilin und 1,5 ml konz. Salzsäure in 100 ml Alkohol wurde 1 Std. unter Rückfluss gekocht und anschliessend im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit 50 ml Wasser versetzt. Nach 30 Min. Rühren bei 25° wurde der 4-(3-Anilino-2-cyanoallyl)-2,6-diäthoxybenzoesäureäthylester abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Methylenchlorid-Alkohol umkristallisiert. Smp. 178-179°.

509807/1141

2435934

Beispiel 12

Eine Mischung von 1,94 g 4-(2-Cyano-3-morpholinoallyl)-2,6-diäthoxybenzoesäureäthylester, 3,6 g Guanidin-carbonat und 1,36 g Natriumäthylat in 20 ml absolutem Dimethylsulfoxid wurde 20 Std. bei 120° gerührt. Nach Zugabe von 200 ml Wasser wurde mit 2 x 200 ml Essigester extrahiert. Die Essigesterphasen wurden zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Essigester-Methanol (4:1) an 40 g Kieselgel (Merck) chromatographiert, wobei α -(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-diäthoxy-p-toluylsäureäthylester vom Smp. 197-199° erhalten wurde.

Beispiel 13

Das aus 53,5 g Magnesium und 284 g Methyljodid in 500 ml absolutem Aether hergestellte Grignard-Reagens wurde unter Rühren und Eiskühlung im Laufe von 2 Std. mit einer Lösung von 36 g α -(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-diäthoxy-p-toluylsäureäthylester in 2 l absolutem Tetrahydrofuran versetzt. Die entstandene Suspension wurde 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Das auf 25° abgekühlte Reaktionsgemisch wurde vorsichtig mit Eis zersetzt; dann wurden 3 l Wasser und 2N Natronlauge bis zu stark alkalischen Reaktion hinzugegeben. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und das Filtrat mit 2 x 5 l Essigester extrahiert. Die Essigesterphasen wurden mit 2 x 2 l Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in 2 l absolutem Tetrahydrofuran gelöst und, wie oben beschrieben, nochmals mit dem Grignard-Reagens, hergestellt aus 26,7 g Magnesium, 142 g Methyljodid und 250 ml absolutem Aether, umgesetzt. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Reaktionsprodukt wurde mit Essigester-Methanol (3:1) an 400 g Kieselgel

509807/1141

2435934

(Merck) chromatographiert, wobei 4-[(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-methyl]-2,6-diäthoxy- α , α -dimethylbenzylalkohol erhalten wurde. Smp. 217-218° nach Umkristallisieren aus Methanol.

Beispiel 14

Eine Suspension von 8,0 g α -(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluamid in 25 ml trockenem Pyridin wurde mit 4,0 g Phosphoroxychlorid tropfenweise bei 20-30° versetzt. Nach 3-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch in 150 ml Wasser gegossen, das ausgefallene α -(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-tolunitril abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Dimethylformamid-Methanol umkristallisiert. Smp. 270-272°.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Eine Lösung von 195 g 2,6-Dimethoxy-4-methylbenzamid in 2,5 l Wasser und 1,7 l Pyridin wurde unter Rühren bei 80° im Laufe einer Stunde portionsweise mit 630 g Kaliumpermanganat versetzt. Die Mischung wurde 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Der Braunstein wurde abgetrennt, mit 1 l heissem Wasser gewaschen und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in 1 l Wasser aufgenommen, das Ausgangsmaterial abgesaugt und das Filtrat mit konz. Salzsäure bis zur stark sauren Reaktion versetzt. Die ausgefallene 3,5-Dimethoxy-terephthalamidsäure wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Smp. >300°.

Eine Lösung von 50 g 3,5-Dimethoxy-terephthalamidsäure in 500 ml Methanol wurde mit Salzsäuregas gesättigt, 3 Stunden unter Rückfluss und Weiterleitung von Salzsäure gekocht und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit 200 ml einer 5 %igen Natriumbicarbonatlösung kräftig geschüttelt, die feste Ware abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Der 3,5-Dimethoxy-terephthalamidsäuremethylester

509807/1141

2435934

schmilzt bei 259-261°.

Eine Suspension von 2,4 g Natriumhydrid (50 %ige Dispersion in Oel) und 7,05 g Dimethylsulfon in 18 ml absolutem Dimethylsulfoxid wurde unter Feuchtigkeitsausschluss und Stickstoff 2 Stunden bei 50° gerührt. Die Heizung wurde unterbrochen und 5,95 g 3,5-Dimethoxy-terephthalamidsäuremethylester zugegeben, worauf die Temperatur auf 65° anstieg. Es wurde noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, mit 100 ml Wasser verdünnt, die wässrige Lösung zwei mal mit je 50 ml Essigester geschüttelt, über Kohle filtriert und mit Eisessig auf pH = 6-7 eingestellt. Das ausgefallene 2,6-Dimethoxy-4-⟨(methylsulfonyl)acetyl⟩ benzamid wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Dimethylformamid-Aether umkristallisiert. Smp. 228-230°.

Eine Suspension von 37 g 2,6-Dimethoxy-4-⟨(methylsulfonyl)acetyl⟩ benzamid in 50 ml Aethanol und 155 ml Wasser wurde mit einer Lösung von 1,55 g Natriumborhydrid in 30 ml Wasser (unter Zusatz 0,1 g Natriumhydroxyd) versetzt. Es wurde noch zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Eis gekühlt und der Feststoff abgesaugt. Nach Umkristallisieren aus Dimethylformamid-Aethanol schmolz das 4-⟨1-Hydroxy-2-(methylsulfonylaethyl)⟩-2,6-dimethoxybenzamid bei 258° unter Zersetzung.

Eine Mischung von 3,1 g Natriummethylat, 16 g 4-⟨1-Hydroxy-2-(methylsulfonylaethyl)⟩-2,6-dimethoxybenzamid und 8,2 g β-Anilinopropionitril in 35 ml absolutem Dimethylsulfoxyd wurde unter Stickstoff und Feuchtigkeitsausschluss 5 Stunden bei 50° gerührt. Die Lösung wurde in 400 ml Wasser gegossen und die entstandene Emulsion mit 3 x 200 ml Essigester extrahiert.

Die Essigesterphasen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus Dimethylformamid-Wasser umkristallisiert. Das 4-(3-Anilino-2-cyanoallyl)-2,6-dimethoxybenzamid schmolz bei 226-228°.

509807/1141

2435934

Eine Lösung von 0,83 g Natrium in 55 ml absolutem Aethanol wurde mit 3,52 g Guanidinhydrochlorid und 4,1 g 4'-(3-Anilino-2-cyanoallyl)-2,6-dimethoxybenzamid versetzt und 20 Stunden unter Stickstoff und unter Rühren gekocht. Die Mischung wurde mit 100 ml Wasser verdünnt und der Aethanol unter Vakuum entfernt. Das ausgefallene α -(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluamid wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Dimethylformamid-Methanol umkristallisiert. Smp. 288-290°.

Beispiel 15

Eine Suspension von 1,0 g N- \langle 4-(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxybenzyl \rangle -acetamid in 30 ml 1N Salzsäure wurde 15 Stunden bei 100° erwärmt, wobei eine klare Lösung entstand, und anschliessend im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst, die Lösung mit Kaliumcarbonat alkalisch gestellt und das ausgefallene 2,4-Diamino-5-(4-aminomethyl-3,5-dimethoxybenzyl)-pyrimidin in das Maleat übergeführt. Smp. 176-178° (Zers.).

Beispiel 15 a

Eine Lösung von 0,53 g Natrium in 36 ml absolutem Aethanol wurde mit 2,6 g Guanidin-hydrochlorid und 3,4 g N- \langle 4-(3-Anilino-2-cyanoallyl)-2,6-dimethoxybenzyl \rangle acetamid versetzt und 20 Stunden unter Stickstoff und unter Rühren gekocht. Der Aethanol wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen, abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Das N- \langle 4-(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxybenzyl \rangle acetamid schmolz bei 218-220°.

509807/1141

2435934

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Ein Gemisch von 20 g 3,5-Dimethoxy-terephthalamidsäure und 100 ml Thionylchlorid wurde eine Stunde am Rückfluss gekocht, wobei eine klare Lösung entstand. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, der Rückstand in Benzol gelöst, das Benzol wegdestilliert, der Rückstand nochmals in Benzol gelöst und diese Lösung zu 400 ml Methanol zugetropft. Das Ganze wurde 1 Stunde am Rückflusskühler gekocht, zur Trockene eingedampft, der Rückstand in Benzol gelöst, die benzolische Lösung mit Wasser, Natriumbicarbonat und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Umkristallisieren des Rückstandes aus Methanol wurde der 4-Cyano-3,5-dimethoxy-benzoesäuremethylester erhalten. Smp. 151-153°.

30 g 4-Cyano-3,5-dimethoxy-benzoesäuremethylester in 1500 ml Methanol und 150 ml 1-normaler Salzsäure wurde in Gegenwart von 10 g Palladium-Kohle 10% bei Zimmertemperatur und unter Atmosphärendruck hydriert. In ca. 5 Stunden wurden 2 Mols Wasserstoff aufgenommen. Die Lösung wurde vom Katalysator filtriert, zur Trockene eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, die Lösung filtriert, mit festem Kaliumcarbonat gesättigt und mit Benzol geschüttelt. Aus der Benzolschicht wurde der 4-(Aminomethyl)-3,5-dimethoxy-benzoesäuremethylester erhalten, der nach Umkristallisieren aus hochsiedendem Petroläther bei 81-83°C schmolz.

9,0 g 4-(Aminomethyl)-3,5-dimethoxy-benzoesäuremethylester, gelöst in 30 ml Eisessig wurden tropfenweise mit 4,1 g Acetanhydrid versetzt und das Ganze 30 Minuten auf dem Dampfbad erwärmt. Die Essigsäure wurde wegdestilliert und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Der 4-(Acetylaminomethyl)-3,5-dimethoxy-benzoesäuremethylester schmolz bei 184°C.

509807/1141

2435934

Eine Suspension von 2,9 g Natriumhydrid (50 %ige Dispersion in Öl) und 3,8 g Dimethylsulfon in 20 ml absolutem Dimethylsulfoxyd wurde unter Feuchtigkeitsausschluss und Stickstoff 2 Stunden bei 50°C gerührt. Die Heizung wurde unterbrochen und 5,34 g 4-(Acetylaminomethyl)-3,5-dimethoxybenzoesäuremethylester zugegeben, worauf die Temperatur auf 63°C anstieg. Es wurde noch zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 200 ml Wasser verdünnt. Die wässrige Lösung zweimal mit je 50 ml Essigester geschüttelt, über Kohle filtriert, mit Eisessig auf pH = 6-7 eingestellt und über Nacht im Kühlschrank gestellt. Das ausgefallene N-/2,6-Dimethoxy-4-⟨(methylsulfonyl)acetyl⟩benzyl/acetamid wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol-Wasser (50 : 50) umkristallisiert. Smp. 233-5°.

Eine Suspension von 9,5 g N-/2,6-Dimethoxy-4-⟨(methylsulfonyl)acetyl⟩benzyl/acetamid in 120 ml Äthanol und 120 ml Äthanol und 120 ml Wasser wurde mit einer Lösung von 2,4 g Natriumborhydrid in 30 ml Wasser (unter Zusatz von 0,1 g Natriumhydroxyd) versetzt. Es wurde noch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Eis gekühlt, in 150 ml Wasser gegossen und die feste Ware abgesaugt. Nach Umkristallisieren aus Methanol schmolz das N-/p-⟨1-Hydroxy-2-(methylsulfonyl)äthyl⟩-2,6-dimethoxybenzyl/acetamid bei 190°C.

Eine Mischung von 0,82 g Natriummethylat, 3,28 g N-/p-⟨1-Hydroxy-2-(methylsulfonyl)äthyl⟩-2,6-dimethoxybenzyl/acetamid und 2,2 g β-Anilinopropionitril in 13 ml absolutem Dimethylsulfoxyd wurde unter Stickstoff und Feuchtigkeitsausschluss 5 Stunden bei 50 ° gerührt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung in 60 ml Wasser gegossen und die entstandene Emulsion mit Essigester geschüttelt. Der Essigester wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Das N-⟨4-(3-Anilino-2-cyanoallyl)⟩-2,6-dimethoxybenzyl⟩-acetamid schmolz bei 216°.

509807/1141

2435934

Beispiel 16

Zu einer Lösung von 4,5 g Dimethylsulfon in 10 ml abs. DMSO wurden 4,6 g (ca. 50 %ige Suspension) Natriumhydrid (96 mM) gegeben und die Mischung 2 Std. bei 60° gerührt. Danach wurden in 3 Portionen 5,8 g α -(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-diäthoxy-p-toluybenzoesäureäthylester zugefügt, wobei die Temperatur auf 65° anstieg.

Das Reaktionsgemisch wurde weitere 15 Min. bei 60° gerührt und nach Abkühlung (Kühlung mit Eiswasser) mit ca. 150 ml Wasser versetzt. Die trübe Lösung wurde 3 x mit 50 ml Benzol gewaschen und die Benzolextrakte verworfen. Die wässrige Phase wurde mit konz. HCl (10 ml) auf pH 7-8 eingestellt, das ausgefallene 4'-[(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)methyl]-2',6'-diäthoxy-2-(methylsulfonyl)acetophenon abgenutscht und bei 50° im Hochvakuum getrocknet. Smp. nach Umkristallisation aus Wasser 206-207°.

Beispiel 17

Eine Suspension von 5,8 g 4'-[(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)methyl]-2',6'-diäthoxy-2-(methylsulfonyl)acetophenon in 50 ml 20 %igem wässrigem Tetrahydrofuran wurde mit 1 g amalgamiertem Aluminium bei 65° 4 Std. reduziert. (Aluminiumspäne wurden 2 Min. in einer 2 %igen HgCl-Lösung eingetaucht, mit Methanol gespült und sofort für die Reduktion verwendet.) Das Reaktionsgemisch wurde heiss filtriert, das Filtrat eingeeengt, mit 5 % NaOH auf pH 9 gestellt und mit 5 x 50 ml Essigester ausgeschüttelt. Man erhielt ein Rohprodukt das nach der Säulenchromatographie (200 g Silicagel, Elutionsmittel CHCl₃:n-Propanol: konz. NH₄OH/80:20:1) 4'-[(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)methyl]-2',6'-diäthoxyacetophenon vom Smp. 229-231° (aus Aethanol) ergab.

509807/1141

2435934

Beispiel 18

Zu einer Lösung von 8,8 g Dimethylsulfon in 20 ml über Molekularsieb getrocknetem Dimethylsulfoxid wurden 11,5 g NaH (ca. 50 %ige Suspension, 25 mM) gegeben und die Mischung unter Stickstoff 2 Std. bei 60° gerührt. Bei dieser Temperatur (das Heizbad entfernt) wurden in Portionen 10 g α -(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluylsäuremethyl-ester zugegeben, wobei die Temperatur bis auf 70-75° anstieg. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 15 Min. bei 60° gerührt und dann abgekühlt. Danach wurde das Gemisch unter Kühlung (und unter N₂-Strom) mit 250 ml Wasser versetzt. Die trübe Lösung wurde mit 3 x 50 ml Benzol gewaschen (die Benzolextrakte wurden verworfen), mit konz. HCl auf pH 7-8 eingestellt und 6 x mit je 200 ml Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet, eingeengt und der Rückstand 5 Std. im Hochvakuum gehalten. Man erhielt 4'-[(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)methyl]-2',6'-dimethoxy-2-(methylsulfonyl)acetophenon. Smp. 223-225°.

Eine Probe, in Wasser gelöst und mit konz. HCl angesäuert, lieferte nach Umkristallisation aus Methanol 4'-[(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)methyl]-2',6'-dimethoxy-2-(methylsulfonyl)acetophenon hydrochlorid vom Smp. >300°.

Beispiel 19

Eine Lösung von 7,0 g 4'-[(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)methyl]-2',6'-dimethoxy-2-(methylsulfonyl)acetophenon in 80 ml 20 %igem wässrigem Tetrahydrofuran wurde mit 1 g amalgamiertem Aluminium 1 Std. bei 40° reduziert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Filtrat auf etwa 1/3 eingeengt und mit 4N NaOH auf pH 9 gestellt. Das ausgefallene Produkt wurde in Essigester aufgenommen. Der Essigester-Extrakt wurde über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert

509807/1141

2435934

und ergab 4'-[(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-methyl]-2',6'-dimethoxyacetophenon vom Smp. 282-285° (Zers.).

Beispiel 20

Zu einer Suspension von 1 g 4'-[(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)methyl]-2',6'-diäthoxy-2-(methylsulfonyl)acetophenon, in einem Gemisch von 25 ml Aethanol und 10 ml Wasser, wurden portionsweise unter Rühren innerhalb von 30 Min. 500 mg NaBH_4 gegeben. Es entstand zuerst eine klare Lösung; nach weiteren 30 Min. Rühren kristallisierte der 4'-[(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)methyl]-2,6-diäthoxy- α -(methylsulfonyl)-methylbenzylalkohol aus. Smp. 205-206° nach Umkristallisation aus Methanol.

Beispiel 21

Eine Lösung von 302 mg 4'-[(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-methyl]-2',6'-dimethoxyacetophenon in 30 ml Methanol wurde mit 6 ml Wasser verdünnt und 1 Tropfen 1N NaOH zugesetzt. Danach wurden bei 40° während 3 Std. in 50 mg-Portionen insgesamt 200 mg NaBH_4 zugegeben. Etwa die Hälfte des Lösungsmittels wurde in Vakuum abdestilliert. Der ausgefallene 4'-[(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-methyl]-2,6-dimethoxy- α -methylbenzylalkohol wurde abgenutscht und anschliessend aus Methanol umkristallisiert. Smp. 280-285° (Zers.).

Beispiel 22

Zu einer Guanidin-Lösung in Methanol, hergestellt aus 0,34 g Na-Metall in 40 ml Methanol und 1,38 g Guanidinhydrochlorid, wurden 4,0 g 4-(1-Hydroxyäthyl)-3,5-dimethoxy- α -(methoxymethylen)-hydrozimtsäurenitril gegeben und das Gemisch 18 Std. am Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde bei normalem Druck abgedampft und der (halbfeste) Rückstand durch

509807/1141

2435934

eine Säulenchromatographie gereinigt. (100 g Silicagel, mit Chloroform:n-Propanol:konz. NH_4OH /80:20:1 als Elutionsmittel.) Nach Einengen der das Produkt enthaltenden Fraktionen und Umkristallisation des Rückstandes aus Methanol erhielt man 4-[(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)methyl]-2,6-dimethoxy- α -methylbenzylalkohol.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Zu einer Lösung von 8,5 g Dimethylsulfon in 15 ml Dimethylsulfoxid wurden 3 g ca. 50 %ige Suspension von Natriumhydrid (0,06 M) gegeben und das Gemisch wurde 2 Std. unter Stickstoff bei 60° gerührt. Danach wurde eine Lösung von 9 g 2,6-Dimethoxy-4-(diäthoxymethyl)benzoesäuremethylester in 5 ml DMSO zugetropft und 30 Min. bei 65° weitergerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch unter Kühlung mit 100 ml Wasser gelöscht und mit 5 x 50 ml Aether extrahiert. Die vereinigten Aetherauszüge wurden getrocknet (MgSO_4), zur Trockene eingedampft und der Rückstand, 2,6-Dimethoxy-4-(diäthoxymethyl)methylsulfonylacetophenon, direkt weiter verarbeitet.

Eine Lösung von 8,8 g Sulfon in 80 ml 10 %igem wässrigem THF wurde mit 0,8 g amalgamierten Aluminiumspänen 2 Std. bei 50° reduziert. Nach dieser Zeit war kein Sulfon mehr nachweisbar. Die Suspension wurde filtriert, das Filtrat auf etwa 2/3 eingengt und mit 5 x 50 ml Aether ausgeschüttelt. Nach Trocknung der Aetherextrakte und Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man 4-(Diäthoxymethyl)-2,6-dimethoxyacetophenon.

Zu einer Lösung von 4 g 4-(Diäthoxymethyl)-2,6-dimethoxyacetophenon in 20 ml 30 %igem Methanol und 1 Tropfen 4N NaOH wurde bei Raumtemperatur unter Rühren in mehreren Portionen innerhalb von 4 Std. 1 g NaBH_4 gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde noch 1 Std. weitergerührt, auf etwa 1/3 eingengt und mit 30 ml Wasser verdünnt. Die entstandene Suspension wurde

509807/1141

2435934

mit 2N HCl sauergestellt (pH 1), mit 50 ml Aether überschichtet und 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Aetherphase abgetrennt, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Der Rückstand lieferte nach Kristallisation aus Aether 4-(1-Hydroxyäthyl)-3,5-dimethoxybenzaldehyd vom Smp. 95-96°.

In einer Lösung von 0,45 g Natrium in 20 ml Methanol wurden 1,94 g β -Methoxypropionitril und 4,0 g 4-(1-Hydroxyäthyl)-3,5-dimethoxybenzaldehyd gelöst und 24 Std. am Rückfluss gekocht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 50 ml Benzol und 10 ml Wasser aufgenommen. Die Benzolphase wurde abgetrennt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Das erhaltene 4-(1-Hydroxyäthyl)-3,5-dimethoxy- α -(methoxymethylen)-hydrozimtsäurenitril (gelbliches Öl) wurde, nach Abdampfen des Benzols, direkt verwendet.

Eine Probe, durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt, ergab 4-(1-Hydroxyäthyl)-3,5-dimethoxy- α -(methoxymethylen)-hydrozimtsäurenitril als farbloses Öl (mit der Zeit kristallin) vom Smp. < 30°.

Beispiel 23

Aus 3,5 g α -(Dimethoxymethyl)-3,5-dimethoxy-4-(1-hydroxypropyl)hydrozimtsäurenitril, 2,29 g (24 mM) Guanidinhydrochlorid, 0,56 g Natrium und 35 ml Methanol erhielt man in Analogie zu Beispiel 22 4-[(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)methyl]- α -äthyl-2,6-dimethoxybenzylalkohol, Smp. 235-238° (aus Methanol).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

In einer Lösung von 0,18 g Natrium-Metall in 50 ml abs. Methanol wurden 2,74 g β -Methoxypropionitril und 4,8 g 4-(1-Hydroxypropyl)-3,5-dimethoxybenzaldehyd gelöst und 48 Std. am

509807/1141

2435934

Rückfluss gekocht. Die Mischung wurde eingedampft und der Rückstand in 50 ml Benzol und 10 ml Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wurde 2 x mit 20 ml Benzol gewaschen. Die vereinigten Benzolauszüge wurden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (gelbliches Öl) wurde in dieser Form weiter eingesetzt.

Eine Probe, durch präparative Dünnschichtchromatographie (Silicagel, Äther als Laufmittel) gereinigt, ergab α -(Dimethoxymethyl)-3,5-dimethoxy-4-(1-hydroxypropyl)-hydrozimtsäurenitril als farbloses Öl.

Beispiel 24

Zu einer Lösung von 0,62 g Natrium-Metall in 50 ml Methanol wurden 2,3 g Guanidin-hydrochlorid gegeben und die Suspension 30 Min. gerührt. Das NaCl wurde abgenutscht und mit wenig kaltem Methanol gewaschen. Dem Filtrat wurde eine Lösung von 5,0 g α -(Dimethoxymethyl)-3,5-dimethoxy-4-(methoxymethyl)-hydrozimtsäurenitril in 20 ml Methanol zugegeben und 2 Std. am Rückfluss gekocht. Danach wurde ein Wasserabscheider aufgesetzt und (bei steigender Innentemperatur bis 80°) Methanol abdestilliert. Dem Rest wurden 25 ml Isopropanol zugesetzt und auch diese während 2 Std. abgedampft. Der Rückstand wurde direkt einer Chromatographie unterworfen (100 g Silicagel, Elutionsmittel Chloroform:n-Propanol:Ammoniak/80:20:1), wobei 2,4-Diamino-5-[3,5-dimethoxy-4-(methoxy-methyl)-benzyl]-pyrimidin vom Smp. 221-223° (aus Methanol) erhalten wurde.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Eine Lösung von 29,8 g 2,6-Dimethoxy-4-(α,α -diäthoxymethyl)benzoesäuremethylester wurde in 250 ml abs. Benzol gelöst und bei 25-40° mit 230 ml einer (\sim 20 %igen) Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol versetzt. Das homo-

509807/1141

2435934

gene Reaktionsgemisch wurde bei Zimmertemperatur 3 Std. gerührt und anschliessend mit einer Lösung von 10 ml Wasser, 25 ml Methanol und ca. 10 ml Benzol unter Kühlung gelöscht, so dass die Temperatur 40° nicht übersteigt. Die Suspension wurde 30 Min. weitergerührt, das Aluminiumhydroxid abgenutscht, mit Benzol nachgewaschen und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Man erhielt 2,6-Dimethoxy-4-(α,α -diäthoxy)benzylalkohol als farbloses, viskoses Öl.

Nach Behandlung des Öls mit 20 ml 1N HCl und Kristallisation aus Benzol wurde der kristalline α -Hydroxy-3,5-dimethoxy-p-tolualdehyd erhalten. Smp. 128-129° (Subl.).

Eine Lösung von 20 g 2,6-Dimethoxy-4-(α,α -diäthoxy)benzylalkohol in 40 ml abs. Äther wurde zu einer Suspension von 2,35 g NaH (55 %, 0,07 M) in 40 ml abs. Äther zugetropft. Die Mischung wurde 1 Std. bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt, anschliessend mit 40 g (0,28 M) Methyljodid umgesetzt und 22 Std. am Rückfluss gerührt.

Das Lösungsmittel und überschüssiges Methyljodid wurden abdestilliert, der Rückstand mit 100 ml 1N HCl 15 Min. bei 25° behandelt und der Aldehyd in Äther aufgenommen. Umkristallisation aus Benzol-n-Pentan lieferte α ,3,5-Trimethoxy-p-tolualdehyd, Smp. 72-76°.

In einer Lösung von 0,25 g Natrium-Metall in 20 ml abs. Methanol wurden 2,45 g β -Methoxypropionitril und 5 g α ,3,5-Trimethoxytolualdehyd gelöst und die Lösung 48 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dieser Zeit war kein Aldehyd mehr nachweisbar. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 50 ml Benzol und 15 ml Wasser aufgenommen, die Benzolphase abgetrennt und mehrmals mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Man erhielt ein gelbliches Öl, welches in der nächsten Stufe angesetzt wurde.

509807/1141

2435934

Die durch Chromatographie (Silicagel, Elutionsmittel Aether) gereinigte Probe für Analyse, lieferte α -(Dimethoxymethyl)-3,5-dimethoxy-4-(methoxymethylhydrozimtsäurenitril als farblose, kristalline Substanz vom Smp. $\sim 30^\circ$.

Beispiel 25

Eine Suspension von 11,3 g N-[2-Amino-5-(4-(1-hydroxy-1-methyläthyl)-3,5-dimethoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]acetamid in 40 ml 10 %igem methanolischem KOH wurde 1 Std. am Rückfluss gekocht, danach auf ca. 10° gekühlt. Die Kristalle wurden abgenutscht und mit wenig Methanol nachgewaschen. Nach Kristallisation aus Methanol erhielt man 4-[(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-methyl]-2,6-dimethoxy- α,α -dimethylbenzylalkohol vom Smp. $248-250^\circ$.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Zu 95° heissem Essigsäureanhydrid (10 ml) wurden portionsweise 5 g α -(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluylsäuremethylester gegeben. Die entstandene Lösung wurde bei dieser Temperatur 30 Min. weiter gerührt und anschliessend mit 30 ml Toluol versetzt und abgekühlt. Der abgenutschte α -(2,4-Diacetamido-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluylsäuremethylester wurde aus Methanol umkristallisiert. Smp. $183-185^\circ$.

Zu einer Methylmagnesiumjodid-Lösung, hergestellt aus 2,4 g Magnesium und 14,5 g Methyljodid in 100 ml Aether, wurde eine Lösung von 2,5 g α -(2,4-Diacetamido-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluylsäuremethylester in 200 ml abs. Tetrahydrofuran innerhalb von 30 Min. zugetropft und die entstandene Suspension bei 40° 24 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 20 ml Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und mit wenig 4N NaOH und Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt (gelbliches Öl) wurde in der nächsten Stufe direkt verwendet.

509807/1141

41

Eine Probe lieferte nach chromatographischer Reinigung (Silicagel, CHCl_3 :n-Propanol:konz. Ammoniak/80:20:1) N-[2-Amino-5-(4-(1-hydroxy-1-methyläthyl)-3,5-dimethoxy-benzyl)-4-pyrimidinyl]acetamid vom Smp. 214-216° (aus Methanol).

Beispiel 26

Einer Lösung von 5,1 g Natrium-Metall in 300 ml abs. Methanol wurden 21,1 g Guanidin-hydrochlorid zugesetzt und die Suspension 15 Min. am Rückfluss erwärmt. Nach der Abkühlung wurde das NaCl abgenutscht und mit wenig kaltem Methanol gewaschen. Im Filtrat wurden 51,4 g 4-(1-Hydroxy-1-methyläthyl)-3,5-dimethoxy- α -(methoxymethylen)hydrozimsäurenitril gelöst und 18 Std. am Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wurde das Gemisch im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in ca. 50 ml Methanol unter Erwärmen suspendiert, wieder abgekühlt, das feste Material abgenutscht und mit kaltem Methanol nachgewaschen. Kristallisation aus Methanol ergab 4-[(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)methyl]-2,6-dimethoxy- α , α -dimethyl-benzylalkohol. Smp. 248-250°.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Eine Lösung von 22,4 g 2,6-Dimethoxy-4-formylbenzoesäuremethylester, 17,8 g Orthoameisensäureäthylester und 0,5 ml konz. HCl in 100 ml abs. Aethanol wurde 2 Std. am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und lieferte 2,6-Dimethoxy-4-(α , α -diäthoxymethyl)benzoesäuremethylester.

Aus 21,6 g Magnesium und 62 ml Methyljodid in 800 ml Aether wurde Methylmagnesiumjodid hergestellt. Zu dieser Grignard-Lösung wurden bei Raumtemperatur 90 g 2,6-Dimethoxy-4-(α , α -diäthoxymethyl)benzoesäuremethylester in 150 ml Aether zugetropft. Nach Abklingen der Reaktion wurde das Gemisch noch 3 Std. am Rückfluss gekocht. Nach Abkühlung

509807/1141

wurde die Suspension mit 50 ml Wasser versetzt, 50 ml 4N NaOH zugegeben, die Aetherphase abgetrennt und mit 10 ml 4N NaOH gewaschen. Die alkalische wässrige Lösung wurde mit 5 x 200 ml Aether extrahiert und die vereinigten Aetherextrakte über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mit 250 ml 1N HCl 10 Min. gut geschüttelt und in ca. 250 ml Aether aufgenommen. Die Aetherlösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingeengt. Kristallisation aus Aether-Petroläther lieferte 4-(1-Hydroxy-1-methyläthyl)-3,5-dimethoxybenzaldehyd, Smp. 52-53°.

Aus 1,5 g Natrium in 500 ml Methanol, 20,8 g β -Methoxypropionitril und 50,0 g 4-(1-Hydroxy-1-methyläthyl)-3,5-dimethoxybenzaldehyd wurden durch 48 Std. Rückflusserhitzen nach Aufarbeitung 4-(1-Hydroxy-1-methyläthyl)-3,5-dimethoxy- α -(methoxymethylen)-hydrozimtsäurenitril als gelbes Öl erhalten.

Die Analysenprobe wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Elutionsmittel Aether) gereinigt. Smp. ~55°.

Beispiel 27

Einer Lösung von 0,73 g Na-Metall in 45 ml Methanol wurden 2,96 g Guanidinhydrochlorid zugesetzt und die Suspension 15 Min. am Rückfluss gekocht. Nach Abkühlung wurde das NaCl abgenutscht und im Filtrat wurden 8 g 4-(1-Hydroxy-1-äthylpropyl)-3,5-dimethoxy- α -(methoxy-methylen)-hydrozimtsäurenitril gelöst. Die Mischung wurde während 24 Std. am Rückfluss gekocht, das Lösungsmittel bei normalem Druck abgedampft und der Rückstand 15 Min. bei 110° erwärmt. Das halbfeste Gemisch wurde durch eine Säulenchromatographie gereinigt (200 g Silicagel, Elutionsmittel Chloroform:n-Propanol:konz. Ammoniak/80:20:1) und lieferte, nach Umkristallisation aus Methanol, 4-[(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)methyl]- α , α -diäthyl-2,6-dimethoxybenzylalkohol, Smp. 160-161°.

509807/1141

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Aus 2,16 g Magnesiumspänen und 10,3 ml Aethyljodid in 280 ml abs. Aether wurde das Grignard-Reagenz hergestellt. Zu dieser Lösung wurden 9 g 2,6-Dimethoxy-4-diäthoxy-methylbenzoessäuremethylester zugetropft, wobei die Temperatur auf ca. 32° stieg. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Std. am Rückfluss gekocht und danach mit 15 ml Wasser und 50 ml 4N NaOH versetzt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und 5 x mit je 15 ml Aether gewaschen. Die vereinigten Aetherextrakte wurden mit Wasser gewaschen und auf 100 ml eingengt. Die Aetherlösung wurde mit 25 ml 1N HCl über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Aetherphase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingengt. Der Rückstand, ein farbloses Öl (7,7 g), war ein Gemisch von 2 Substanzen, welche durch Säulenchromatographie (650 g Silicagel, Elutionsmittel Benzol: Aether /3:1) getrennt wurden.

Die Substanz mit R_f 0,45 (in obigem System), ein farbloses Öl, wurde als 4-(1-Hydroxy-1-äthylpropyl)-3,5-dimethoxybenzaldehyd identifiziert.

Die langsamer laufende Verbindung (R_f 0,30) wurde als farbloses Öl isoliert und als 4-(1-Hydroxypropyl)-3,5-dimethoxybenzaldehyd charakterisiert.

Zu einer Lösung von 0,44 g Na-Metall in 40 ml abs. Methanol gab man 8 g 4-(1-Hydroxy-1-äthylpropyl)-3,5-dimethoxybenzaldehyd und 5,4 g β -Methoxypropionitril. Die gelbbraune Lösung wurde 18 Std. am Rückfluss gekocht. Danach wurde das Reaktionsgemisch eingengt und der Rückstand in 250 ml Aether und 100 ml Wasser aufgenommen. Die Aetherphase wurde 3 x mit je 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4), eingedampft und 8 Std. bei 40° im Hochvakuum getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt wurde bei der weiteren Reaktion eingesetzt.

509807/1141

Eine Probe, durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt, ergab 4-(1-Hydroxy-1-äthylpropyl)-3,5-dimethoxy- α -(methoxymethylen)-hydrozimtsäurenitril als farbloses Öl.

Beispiel 28

Zu einer Lösung von 0,9 g α -(2,4-Diamino-6-chlor-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluylsäuremethylester in 12 ml Eisessig wurde eine Lösung von 40 mg HgCl_2 in 1 ml Wasser und 700 mg Zinkpulver gegeben und das Ganze über Nacht am Rückfluss gekocht und gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde heiss filtriert, das Zinkpulver am Filter mit 6 ml 90 %iger Essigsäure gewaschen und die vereinigten Filtrate unter Kühlung mit 20 ml konz. NH_4OH alkalisch gestellt. Der ausgefallene α -(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-tolylbenzoesäuremethylester wurde abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert, Smp. 250-251°.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Eine Mischung von 11,2 g 2,6-Dimethoxy-4-formylbenzoesäuremethylester, 6,3 g Cyanessigsäureäthylester und 3 Tropfen Piperidin wurde in einem offenen Gefäß unter Rühren auf 120° erwärmt und bei dieser Temperatur 15 Min. weitergerührt. Der Rückstand, aus Essigester umkristallisiert, lieferte α -Cyano-3,5-dimethoxy-4-(methoxycarbonyl)zimtsäureäthylester, Smp. 142-144°.

Eine Lösung von 10,6 g α -Cyano-3,5-dimethoxy-4-(methoxycarbonyl)-zimtsäureäthylester in 500 ml Aethanol wurde in Gegenwart von 0,5 g 5 % Pd/C bei Raumtemperatur und 760 Torr hydriert. Nach Aufnahme eines Äquivalents Wasserstoff (810 ml) wurde die Reaktion abgebrochen. Der Katalysator, und teilweise ausgefallenes Produkt, wurden abgenutscht und am Filter mit Benzol gewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockene eingedampft. Der Rückstand, aus Essigester umkristallisiert, lieferte α -Cyano-3,5-

509807/1141

dimethoxy-4-(methoxycarbonyl)-dihydrozimtsäureäthylester vom Smp. 119-121°.

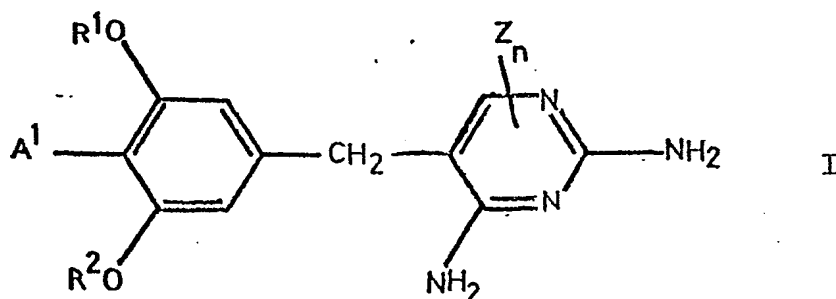
In einer Lösung von 0,7 g Natrium-Metall in 80 ml abs. Aethanol wurden 8 g α -Cyano-3,5-dimethoxy-4-(methoxycarbonyl)-dihydrozimtsäureäthylester gelöst und die Mischung mit einer äthanolischen Lösung von Guanidin [hergestellt aus 0,7 g Natrium in 100 ml Aethanol und 2,7 g Guanidinhydrochlorid (0,028 M)] versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Std. am Rückfluss gekocht und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in 90 ml heissem Wasser gelöst, filtriert und mit Eisessig auf pH 4 gestellt. Das ausgefallene Produkt ergab, nach Umkristallisation aus Methanol, α -(2,4-Diamino-6-hydroxy-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluylsäuremethylester, Smp. 224-226°.

Zu einer Suspension von 3,4 g α -(2,4-Diamino-6-hydroxy-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluylsäuremethylester in 25,6 g POCl_3 wurden unter Rühren tropfenweise 2,4 g N,N-Dimethylanilin gegeben, die Mischung im Laufe einer Stunde auf Siedhitze gebracht und anschliessend 4 Std. am Rückfluss gekocht. Danach wurden ca. $\frac{2}{3}$ des POCl_3 unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rest unter Rühren auf 80 g Eis gegossen und 2 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Suspension wurde mit 38 ml 25 % wässrigem Ammoniak versetzt (wobei die Temperatur 20° nicht überstieg). Nach 2 Std. wurde der Feststoff abgenutscht, mit wenig Wasser in einen Kolben gespült und mit Wasserdampf vom Dimethylanilin getrennt. Nach dem Erkalten wurde die suspendierte Verbindung abgenutscht und in Essigester aufgenommen. Die Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der dunkle Rückstand, durch Säulenchromatographie gereinigt (60 g Silicagel Merck, Elutionsmittel Chloroform:n-Propanol:Ammoniak 25 %/80:20:1), ergab α -(2,4-Diamino-6-chloro-5-pyrimidinyl)-2,6-dimethoxy-p-toluylsäuremethylester, Smp. 228-229° (aus Methanol).

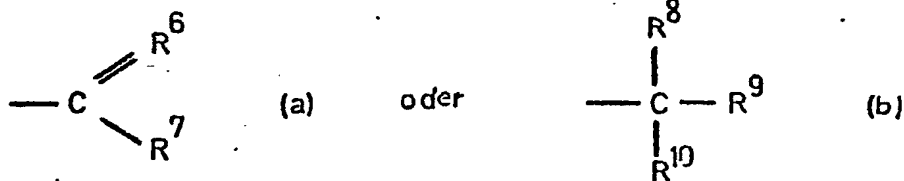
509807/1141

Patentansprüche

(1) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R^1 und R^2 Alkyl oder Alkenyl bedeuten, Z ein an eines der Ringstickstoffatome gebundenes Sauerstoffatom darstellt, $n = 0$ oder 1 ist und A^1 Trifluormethyl oder eine der Gruppen



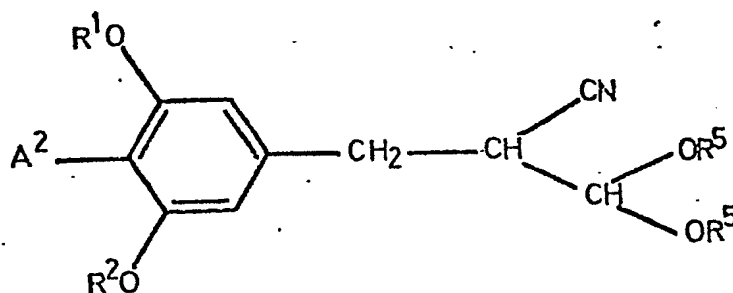
darstellt, worin R^6 Oxo und R^7 Wasserstoff, Alkyl, oder Alkoxy; oder R^6 Hydroxyimino und R^7 Alkyl; oder R^6 zusammen mit R^7 Nitrilo; R^8 und R^9 Wasserstoff oder Alkyl und R^{10} Hydroxy, Alkoxy, oder $-N(R^3, R^4)$; oder R^9 und R^{10} Alkoxy oder Alkylthio; oder R^9 zusammen mit R^{10} Alkylen-dioxy oder Alkylendithio; und R^3 und R^4 Wasserstoff, Alkyl oder Alkanoyl darstellen,

509807/1141

-47-

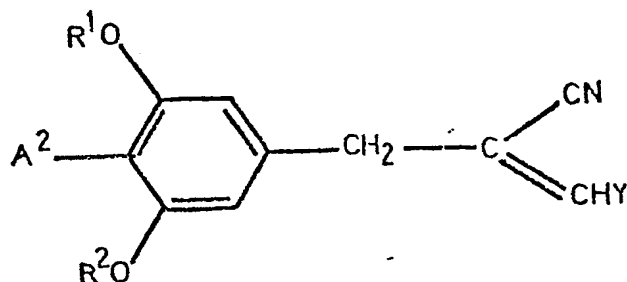
und Säureadditionssalze solcher Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formeln



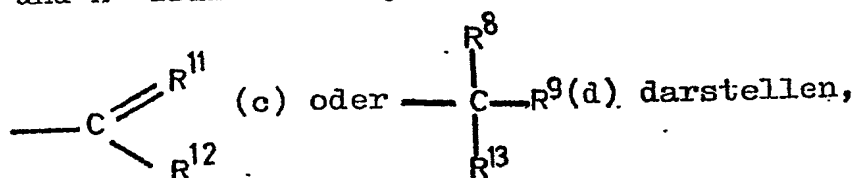
IIa

oder



IIb

in welchen Formeln R^5 Alkyl; Y eine Abgangsgruppe und A^2 Trifluormethyl oder eine Gruppe

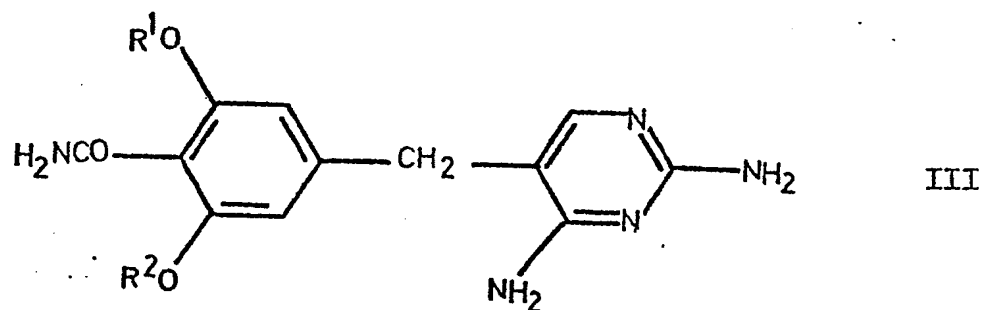


worin R^{11} Oxo und R^{12} Alkoxy; oder R^{11} zusammen mit R^{12} Nitrilo; R^{13} Hydroxy, Alkoxy oder $-N(R^3, R^4)$; oder R^9 zusammen mit R^{13} Alkylendioxy oder Alkylendithio darstellen und R^1, R^2, R^3, R^4, R^8 und R^9 die obige Bedeutung besitzen,

mit Guanidin umgesetzt, oder dass man

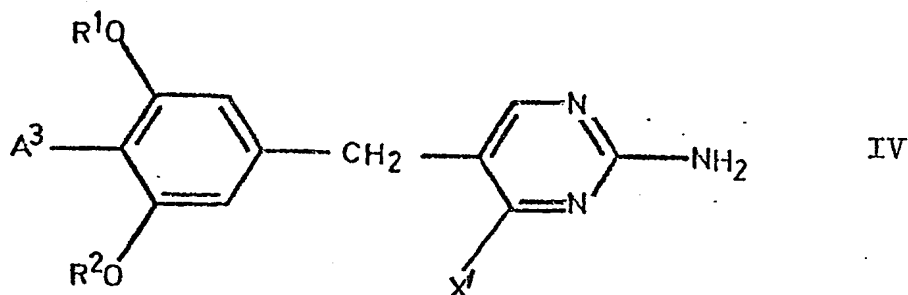
509807/1141

b) eine Verbindung der Formel

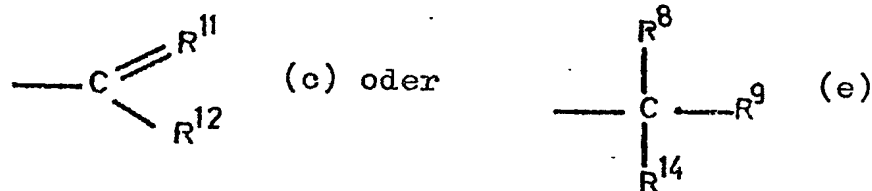


worin R^1 und R^2 die obige Bedeutung besitzen, zum Nitril dehydratisiert, oder dass man

c) eine Verbindung der Formel



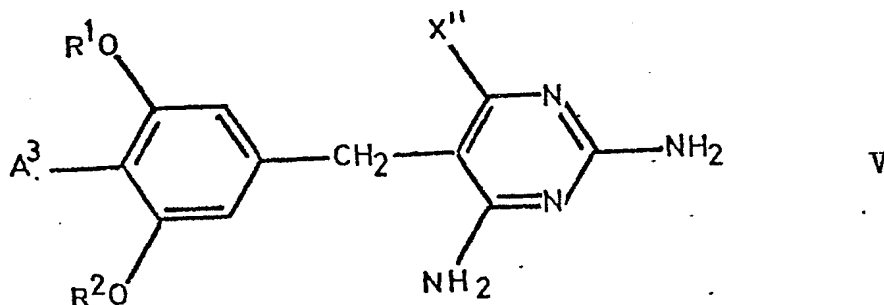
worin X^1 Chlor, Brom, Alkylthio oder Alkylsulfonyl und A^3 Trifluormethyl oder eine der Gruppen



darstellt, worin R^{11} Oxo und R^{12} Alkoxy; oder R^{11} zusammen mit R^{12} Nitrilo; und R^{14} Alkoxy oder $-N(R^3, R^4)$; oder R^9 zusammen mit R^{14} Alkylendioxy darstellen, und R^1, R^2, R^3, R^4, R^8 und R^9 die obige Bedeutung besitzen, mit Ammoniak umgesetzt, oder dass man

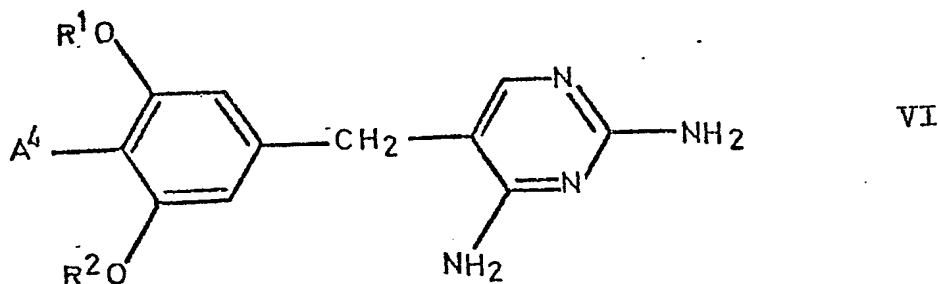
509807/1141

d) den Substituenten X'' in einer Verbindung der Formel



worin R^1 , R^2 und A^3 die obige Bedeutung besitzen, und X'' Chlor, Brom oder Hydroxy darstellt, durch ein Wasserstoffatom ersetzt, oder dass man

e) in einer Verbindung der Formel

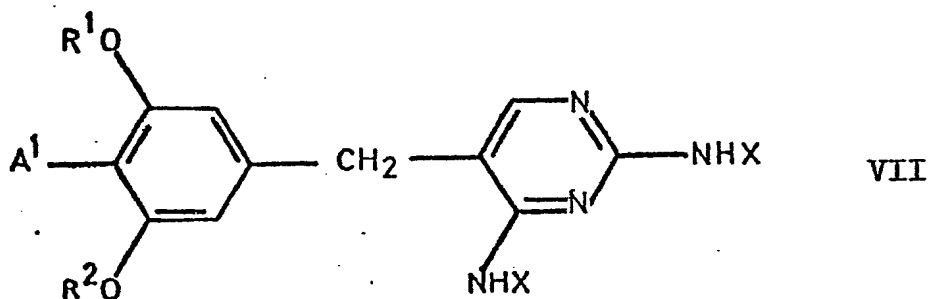


worin A^4 die Gruppen $-\text{CO}-\overset{\text{R}^8}{\text{CH}}-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\overset{\text{R}^8}{\text{CH}}-\text{SO}_2-$ Phenyl oder $-\text{CO}-\overset{\text{R}^8}{\text{CH}}-\text{SO}-\text{CH}_3$ darstellt, und R^1 , R^2 und R^8 die obige Bedeutung besitzen, die Gruppe A^4 reaktiv zur Acetophenongruppierung spaltet, oder dass man

f) eine Verbindung der Formel I, in der $n = 0$ ist, der N-Oxidation unterwirft, oder dass man

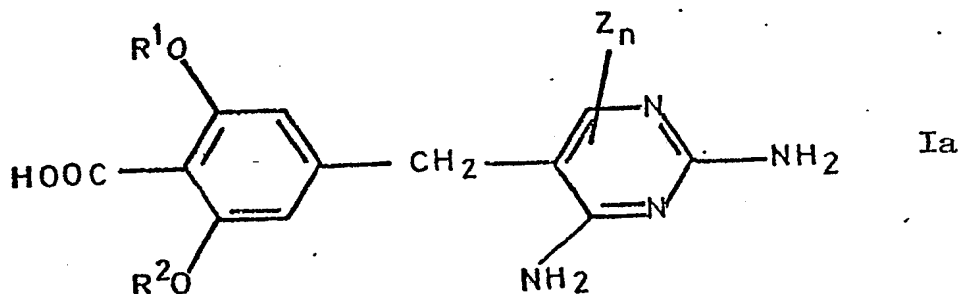
509807/1141

g) die Aminoschutzgruppen in einer Verbindung der Formel



worin X H oder eine Aminoschutzgruppe darstellt und mindestens ein X eine Schutzgruppe darstellt, und R^1 , R^2 und A^1 die obige Bedeutung haben, hydrolytisch oder hydrogenolytisch abspaltet, oder dass man

h) in einer Verbindung der Formel



worin R^1 , R^2 , Z und n die obige Bedeutung haben,

die Carboxylgruppe verestert oder zur Aldehydgruppe reduziert; oder dass man

i) in einer Verbindung der Formel I, in der A^1 eine Alkylcarbonylgruppe darstellt und R^1 , R^2 , Z und n die angegebene Bedeutung besitzen, die Carbonylgruppe mit Hydroxylamin zur Hydroximinogruppe kondensiert; oder reduktiv aminiert; oder zum Alkohol reduziert; oder ketalisiert oder thioketalisiert

509807/1141

2435934

siert; oder mit einer Grignardverbindung zu einem homologen Alkohol umgesetzt; oder dass man

j) in einer Verbindung der Formel I, in der A¹ eine Alkoxycarbonylgruppe darstellt und R¹, R², Z und n die angegebene Bedeutung besitzen, die Alkoxycarbonylgruppe mit einer Grignardverbindung zum Keton oder zum sekundären oder tertiären Alkohol umgesetzt; oder zum Alkohol reduziert; oder dass man

k) in einer Verbindung der Formel I eine im Substituenten A¹ enthaltene Alkoholfunktion alkyliert oder zur Carbonylgruppe oxydiert; oder dass man

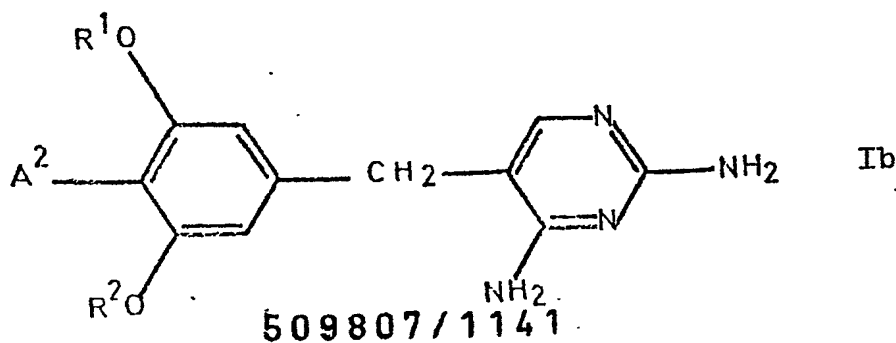
l) in einer Verbindung der Formel I eine Nitrilgruppe A¹ zur Aminogruppe oder zur Aldehydgruppe reduziert; oder dass man

m) in einer Verbindung der Formel I eine im Substituenten A¹ enthaltene Ketal- oder Thioketalgruppe spaltet; oder dass man

n) in einer Verbindung der Formel I in der A¹ eine Gruppe $-\text{CH}_2-\text{NR}^8-\text{COR}^5$ darstellt, den Acylrest abhydrolysiert,

und gegebenenfalls eine erhaltene Base in ein Säureadditionssalz überführt.

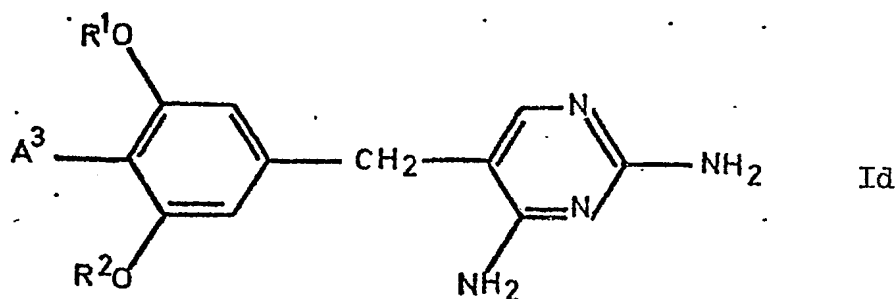
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



2435934

worin R^1 , R^2 und A^2 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
gemäss Verfahrensvariante a) herstellt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin R^1 , R^2 und A^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
gemäss Verfahrensvariante c) oder d) aus Verbindungen der Formeln IV bzw. V herstellt, in denen X' bzw. X'' Cl oder Br sind.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, in der A^1 , R^1 und R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, wobei im Rest A^1 , R^7 nicht $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, R^3 und R^4 nicht Alkanoyl und R^8 nicht Methylsulfonyl darstellen, gemäss Verfahrensvariante f) herstellt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, in der A^1 , R^1 und R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und $n = 0$ ist, gemäss Verfahrensvariante g) aus einer Verbindung der Formel VII herstellt, in der beide Reste X Aminoschutzgruppen darstellen.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, in der R^1 , R^2 , Z und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und A^1 eine Alkoxycarbonyl- oder Aldehydgruppe darstellt, gemäss Verfahrensvariante h) herstellt.

509807/1141

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer Verbindung der Formel I, in der A^1 eine Alkylcarbonylgruppe darstellt und R^1 , R^2 , Z und n die angegebene Bedeutung besitzen, die Carbonylgruppe mit Hydroxylamin zur Hydroximinogruppe kondensiert; oder reduktiv aminiert; oder zum Alkohol reduziert; oder ketalisiert oder thioketalisiert; oder mit einer Grignardverbindung zu einem homologen Alkohol umsetzt.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer Verbindung der Formel I in der R^1 , R^2 , n und Z die angegebene Bedeutung haben und A^1 eine Alkoxy-carbonylgruppe darstellt, die Alkoxy-carbonylgruppe mit einer Grignardverbindung zum Keton umsetzt, oder zum Alkohol reduziert.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer Verbindung der Formel I eine im Substituentem A^1 enthaltene Alkoholfunktion alkyliert oder zur Carbonylgruppe oxydiert.

10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer Verbindung der Formel I eine Nitrilgruppe A^1 zur Aminogruppe oder zur Aldehydgruppe reduziert.

11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer Verbindung der Formel I eine im Substituentem A^1 enthaltene Ketal- oder Thioketalgruppe spaltet.

12. Verfahren nach den Ansprüchen 1-11, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I herstellt, in denen R^1 und R^2 Alkyl und A^1 C- mono- oder di-alkyliertes Hydroxymethyl; oder gegebenenfalls C-mono- oder di-alkyliertes Alkoxy-methyl; oder Alkylcarbonyl darstellen.

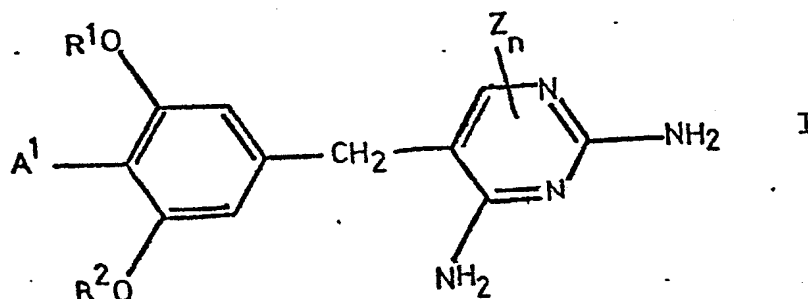
509807/1141

13. Verfahren zur Herstellung von antibakteriell wirksamen Präparaten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I gemäss Definition in Anspruch 1 oder ein Säureadditionssalz davon, gegebenenfalls zusammen mit einem antibakteriell wirksamen Sulfonamid, mit nicht-toxischen, inerten, therapeutisch verträglichen festen oder flüssigen Trägerstoffen vermischt.

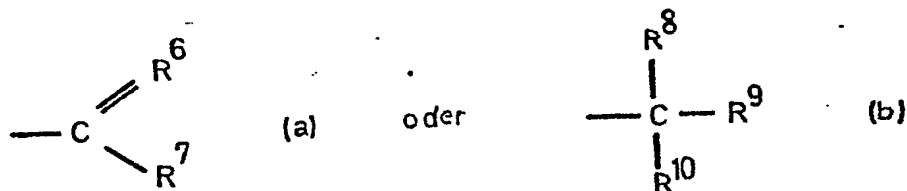
14. Antibakteriell wirksame Präparate, enthaltend eine Verbindung der Formel I gemäss Definition in Anspruch 1 oder ein Säureadditionssalz davon, gegebenenfalls zusammen mit einem antibakteriell wirksamen Sulfonamid, mit nicht-toxischen, inerten, therapeutisch verträglichen festen oder flüssigen Trägerstoffen.

509807/1141

15. Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R^1 und R^2 Alkyl oder Alkenyl bedeuten, Z ein an eines der Ringstickstoffatome gebundenes Sauerstoffatom darstellt, $n = 0$ oder 1 ist und A^1 Trifluormethyl oder eine der Gruppen



darstellt, worin R^6 Oxo und R^7 Wasserstoff, Alkyl, oder Alkoxy, oder R^6 Hydroxyimino und R^7 Alkyl; oder R^6 zusammen mit R^7 Nitrilo; R^8 und R^9 Wasserstoff oder Alkyl und R^{10} Hydroxy, Alkoxy, oder $-N(R^3, R^4)$; oder R^9 und R^{10} Alkoxy oder Alkylthio; oder R^9 zusammen mit R^{10} Alkylen-dioxy oder Alkylendithio; und R^3 und R^4 Wasserstoff, Alkyl oder Alkanoyl darstellen,

und Säureadditionssalze solcher Verbindungen.

16. Verbindungen gemäss Anspruch 15, worin R^1 , R^2 und n die angegebene Bedeutung haben, R^{10} Oxo und R^7 Wasserstoff, Alkyl oder Alkoxy; oder R^6 Hydroxyimino und R^7 Alkyl; oder R^6

509807/1141

und R^7 zusammen Nitrilo; R^3 und R^4 Wasserstoff oder Alkyl;
 R^8 und R^9 Wasserstoff oder Alkyl und R^{10} Hydroxy, Alkoxy
oder $-N(R^3, R^4)$; oder R^9 und R^{10} Alkoxy oder Alkylthio; oder
 R^9 zusammen mit R^{10} Alkylendioxy oder Alkylendithio darstellen;
oder A^1 Trifluormethyl darstellt.

17. Verbindungen gemäss Anspruch 15 worin R^1 und R^2
Alkyl und A^1 C- mono- oder dialkyliertes Hydroxymethyl; oder
gegebenenfalls C- mono- oder dialkyliertes Alkoxyethyl; oder
Alkoxy-carbonyl darstellen.

509807/1141